

# **Richtlijn**

## **Diagnostiek van Reumatoïde Artritis**

Initiatief: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)  
In samenwerking met: het Nederlands Huisarts Genootschap (NHG)  
Financiële ondersteuning: de werkgroep ontving geen financiële ondersteuning

## Samenvatting van de aanbevelingen

- Het stellen van de diagnose RA in de klinische praktijk is gebaseerd op de deskundigheid/expertise van de reumatoloog en niet op classificatie criteria.
- Het wordt aanbevolen het diagnostisch proces zo kort mogelijk te houden.
- BSE en/of CRP zijn zinvol om te bepalen bij patiënten met artritis en/of artralgie met een klinische verdenking op RA. Kennis van de bepalingsmethode en beïnvloedende factoren van de uitslagen is essentieel voor een goede interpretatie van de uitslag.
- Bij patiënten met artritis waar RA in de DD staat is de bepaling van RF en ACPA zinvol. Bij patiënten met artralgie met een klinische verdenking op RA kan een ACPA en/of RF bepaling van meerwaarde zijn.
- Ondanks de lage sensitiviteit, maar vanwege de hoge specificiteit wordt aanbevolen röntgenfoto's te maken van de handen (opnames waarbij de polsen ook zichtbaar zijn) en de voeten bij een patiënt met artritis verdacht voor RA.
- Er is onvoldoende bewijs om echografie routinematig uit te voeren in de diagnostiek van RA. Er is momenteel onvoldoende bewijs om echografie aan te raden bij patiënten met artralgie met een klinische verdenking op RA.
- MRI heeft op dit moment geen plaats in de diagnostiek van RA bij patiënten die zich presenteren met artritis. Er is momenteel onvoldoende bewijs om MRI aan te raden bij patiënten met artralgie met een klinische verdenking op RA.
- Wegens onvoldoende bewijs verdient nucleaire beeldvorming op dit moment geen plaats als diagnosticum voor RA.
- Een synovium biopsie voor het stellen van de diagnose RA wordt afgeraden.

## Inhoudsopgave

Inleiding .....	4
1. Wat is de verhouding van de diagnose RA versus de classificatiecriteria voor RA.....	9
2. Wat is de waarde van een tijdige diagnose .....	12
3. Wat is de waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek voor de diagnose RA.....	17
4. Wat is de waarde van serologisch onderzoek voor de diagnose RA .....	22
5. Wat is de waarde van röntgenfoto's voor de diagnose RA.....	34
6. Wat is de waarde van echografie voor de diagnose RA .....	38
7. Wat is de waarde van MRI voor de diagnose RA.....	48
8. Wat is de waarde van nucleaire beeldvorming in de diagnostiek van RA.....	57
9. Wat is de waarde van een synovium biopsie voor de diagnose RA .....	60

## Inleiding

De NVR/CBO richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van Reumatoïde Artritis’ stamt uit 2009, gebaseerd op wetenschappelijk evidence tot en met het jaar 2005. De werkgroep kwaliteit van de NVR heeft besloten dat een update van deze richtlijn nodig is, waarbij twee aparte richtlijnen zullen ontstaan, één over de diagnostiek van Reumatoïde Artritis (RA) en een aparte richtlijn over de behandeling van RA.

De werkgroep die als doel had de richtlijn Diagnostiek van Reumatoïde Artritis te herzien is van start gegaan in april 2015 onder voorzitterschap van prof. dr. A. van der Helm-van Mil. Vertegenwoordigers van de eerste lijn en de tweede lijn waren in de werkgroep aanwezig, alsmede een lid van het juniorenvereniging van de NVR. De werkgroep bestond uit de volgende leden:

- Prof. dr. D. van Schaardenburg, reumatoloog (Reade, AMC)
- Dr. D. Shackleton, huisarts (Kaderhuisarts bewegingsapparaat)
- Dr. A. van Tubergen, reumatoloog (Maastricht UMC)
- Dr. P. Veldt-Kok, bij aanvang AIOS reumatologie, heden reumatoloog (Erasmus MC)
- Dr. A. Weel, reumatoloog (Maasstadziekenhuis)
- Dr. S. ten Wolde, reumatoloog (Spaarne Gasthuis)
- Dr. H. Woutersen-Koch, arts (wetenschappelijk medewerker NHG)
- Prof. dr. A. van der Helm-van Mil, internist, reumatoloog (LUMC)

## Doelstelling

Het opstellen van een richtlijn voor diagnostiek bij:

- (1) een patiënt die zich presenteert in de tweede lijn met een nieuwe, klinisch waarneembare artritis waarbij RA in de differentiaal diagnose staat.
- (2) een patiënt die zich presenteert in de tweede lijn zonder klinische artritis met gewrichtsklachten die de reumatoloog verdacht vindt voor een voorstadium van RA.

## **Begripsbepaling**

In deze richtlijn is artritis gedefinieerd als een gewrichtsontsteking die door een reumatologische expert wordt vastgesteld bij lichamelijk onderzoek.

Gewrichtsklachten / artralgie met een klinische verdenking op RA betreft patiënten zonder klinische artritis en met recent ontstane gewrichtsklachten waarbij de reumatoloog de klachten verdacht vindt voor een vroege fase van RA. De omschrijving is dus gedefinieerd op basis van de klinische expertise van de reumatoloog. Het overgrote deel van de patiënten dat zich op een reumatologisch spreekuur presenteert zonder artritis en met artralgie heeft een verklaring voor de klachten die anders is dan beginnende RA, of heeft geen duidelijke verklaring maar de klachten worden niet geduid als ‘verdacht voor RA in wording’. Derhalve betreft de groep van mensen met artralgie waarbij de reumatoloog denkt dat dit een begin van RA kan zijn (dit wordt ook wel Clinically Suspect Arthralgia (CSA) genoemd) slechts een klein deel van alle patiënten die zich met artralgie presenteren op de polikliniek reumatologie.(1,2) Momenteel ontwikkelt een EULAR werkgroep een omschrijving van CSA; dit proces was op het moment dat de werkgroep van start ging nog niet gereed. Hoewel tot nu toe slechts een beperkt aantal jaar onderzoek is gedaan naar deze vroege ziektefase van RA, heeft de werkgroep besloten de bestaande literatuur samen te vatten en te evalueren, omdat momenteel richtlijnen ontbreken over welke diagnostiek zinnig is in deze groep patiënten in de tweede lijn.

## **Afbakening diagnostiek in de eerste en tweede lijn**

Richtlijnen voor diagnostiek bij patiënten met gewrichtsklachten die zich in de eerste lijn presenteren en waarbij het vermoeden bestaat op artritis zijn opgenomen in de NHG standaard artritis. De huidige NHG standaard (die stamt uit 2009) wordt momenteel herzien door een werkgroep van de NHG, onder leiding van dr. H. Woutersen-Koch. Dr. D. Shackleton en prof. dr. A. van der Helm-van Mil maken deel uit van deze werkgroep. Gezien dit proces is besloten dat de richtlijn van de NVR zich niet uitspreekt over diagnostiek in de eerste lijn, maar daarvoor verwijst naar de NHG standaard artritis.

De werkgroep had als doel een richtlijn te genereren die gebaseerd is op wetenschappelijk bewijs.

Beoogd is algemeen aanvaarde aanwijzingen voor de diagnostiek te formuleren die een leidraad zijn voor de dagelijkse praktijk. Vanzelfsprekend kan afhankelijk van de situatie en de patiënt hier in de dagelijkse praktijk vanaf worden geweken.

### **Werkwijze**

Bij de start van het project is de werkgroep bijeengekomen om de doelen te formuleren. Hier is besloten voor welke groep patiënten een richtlijn wordt gemaakt, nl (1) patiënten die zich presenteren in de tweede lijn met een nieuwe, klinisch waarneembare artritis waarbij aan RA wordt gedacht en (2) patiënten die zich in de tweede lijn presenteren met nieuwe artralgie klachten waarbij de reumatoloog op het klinisch beeld de verdenking heeft dat dit een preklinische (pre-artritis) fase van RA kan zijn.

De volgende uitgangsvragen werden geformuleerd:

- (1) Wat is de verhouding van de diagnose RA versus de classificatiecriteria voor RA?
- (2) Wat is de waarde van een tijdige diagnose?
- (3) Wat is de waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek?
- (4) Wat is de waarde van serologisch onderzoek?
- (5) Wat is de waarde van röntgenfoto's?
- (6) Wat is de waarde van echografie?
- (7) Wat is de waarde van MRI?
- (8) Wat is de waarde nucleaire beeldvorming?
- (9) Wat is de waarde van een synoviumbiopsie?

De werkgroep benadrukt dat met name de diagnostische waarde bestudeerd is van onderzoeken die de waarschijnlijkheid van de diagnose RA kunnen vergroten. Diagnostische methoden die primair als doel hebben de waarschijnlijkheid van andere inflammatoire artritiden te vergroten zijn buiten beschouwing gelaten.

Na het vaststellen van de onderzoeksvragen is literatuur onderzoek gedaan. De resultaten zijn besproken tijdens bijeenkomsten van de werkgroep, waarna consensus van de werkgroep is verkregen. De resultaten en aanbevelingen zijn hieronder samengevat. De concept richtlijn Diagnostiek van RA is aangeboden aan het NVR bestuur in december 2015 en zal besproken tijdens de algemene ledenvergadering van de NVR op 30 september 2016.

De bewijskracht van de literatuur over de diagnostische tests is beoordeeld op de volgende manier, volgens van Everdingen et al.(3)

#### Methodologische kwaliteit van individuele studies volgens de EBRO methode

Bewijs niveau	Diagnostische accuratesse onderzoek
A1	Systematische review van minimaal 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau.
A2	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad.
B	Onderzoek t.o.v. een referentietest maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd.
C	Niet vergelijkend onderzoek

#### Niveau van bewijskracht van de conclusie volgens de EBRO-methode

EBRO	Conclusie gebaseerd op	Bewoording
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2	Hoog
Niveau 2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Matig
Niveau 3	1 onderzoek van niveau B of C	Laag
Niveau 4	Mening van deskundigen	Zeer laag

#### Referentie

In de studies die diagnostische testen evalueren is de referentie ('gouden standaard') RA wisselend gedefinieerd. Het meest gebruikt zijn de 2010 ACR/EULAR criteria en de 1987 ACR-criteria en soms de 'expert opinion'. In de verschillende literatuuroverzichten is de gebruikte referentie zo veel mogelijk weergegeven.

## **Patiënten participatie**

Wetenschappelijk onderzoek naar de wensen van patiënten rondom de diagnostiek van RA is nauwelijks voorhanden. Om het patiëntenperspectief onderdeel van de ontwikkeling van de richtlijn te laten zijn heeft de werkgroep aan patiënten met RA uit de Leidse patiëntenraad gevraagd mee te denken met de onderzoeksvragen. Daarnaast heeft het Reumafonds gegevens ter beschikking gesteld van onderzoek naar patiënt perspectieven in de behandeling van RA (met dank aan Mw. N. Lopuhaä). De werkgroep heeft deze gegevens meegewogen bij het vaststellen van de doelen en onderzoeksvragen. Patiënten hebben niet geparticipeerd in het literatuur onderzoek en het samenvatten van de literatuur.

## **Belangenverstrengeling**

De werkgroepleden hebben verklaard dat ze in de laatste vijf jaar geen (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn.

## *Referenties*

1. Van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnierse M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov 27.
2. Van Steenbergen HW, van der Helm- van Mil AH. The clinical expertise: accurate in differentiating arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis from other patients presenting with joint symptoms. *Rheumatology.* In press.
3. Everdingen, J.J.E. van, Burgers, J.S., Assendelft, W.J.J., Swinkels, J.A., Barneveld, T.A. van, & Klundert, J.L.M. van 50 de (2004). Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum.



## **1. Wat is de verhouding van de diagnose RA versus de classificatiecriteria voor RA**

### *Samenvatting van de literatuur over de classificatiecriteria*

Momenteel zijn twee classificatie criteria voor RA in gebruik: de 1987-ACR classificatie criteria en de 2010 EULAR/ACR classificatie criteria.(1,2) De 1987-criteria zijn relatief laat in het ziektebeloop positief, wat het gevolg is van inclusie van elementen van voortschrijdende ziekte (erosies, noduli). Om criteria beschikbaar te hebben die eerder in de ziekte positief zijn, zijn de 2010 criteria ontwikkeld. In deze criteria zijn de anti-CCP antistoffen voor het eerst opgenomen. Ook heeft de aanwezigheid van auto-antistoffen een relatief zware weging gekregen daar 3 van de benodigde 6 punten ‘behaald’ kunnen worden met de aanwezigheid van auto-antistoffen. De andere elementen van de 2010 criteria zijn het aantal ontstoken kleine en grote gewrichten, de symptoom duur en de acute fase response. Nieuw aan de 2010 criteria is de expliciete bewoording dat ze toegepast behoren te worden als andere reumatologische diagnoses zijn uitgesloten.

Diverse studies hebben de 1987 criteria en de 2010 criteria vergeleken. Meerdere studies laten zien dat de 2010 criteria inderdaad eerder in de tijd positief zijn dan de 2010 criteria.(3-6). Een recent gepubliceerde meta-analyse heeft de test karakteristieken van beide criteria vergeleken.(7) De 2010 criteria bleken sensitiever te zijn dan de 1987-criteria, maar minder specifiek. Moeilijk in deze vergelijking tussen beide criteria is de afwezigheid van een goede gouden standaard. Wanneer MTX gebruik als referentie werd genomen was de sensitiviteit van de 2010 criteria 85% en de specificiteit 52%.(7) Wanneer de expert opinion als referentie werd genomen, was de sensitiviteit 88% en de specificiteit 48%.(7) De adequate sensitiviteit laat zien dat de meeste RA patiënten positief waren op de criteria, maar de matige specificiteit toont dat er ook veel vals positieven zijn. Een studie heeft de lange termijn uitkomsten vergeleken van RA geclassificeerd volgens de 2010 criteria en volgens de 1987 criteria. Dit toonde dat 2010-positieve RA patiënten een milder ziektebeloop hadden, met minder radiologische schade en het vaker halen van DMARD-vrije remissie, dan 1987-positieve RA patiënten.(8) Mogelijk is dit mede het gevolg van de lagere specificiteit van de 2010-criteria. Overigens is het niet zo dat alle RA patiënten direct bij het eerste bezoek door de 2010-criteria herkend werden. Onderzoek uit drie longitudinale cohorten liet zien dat 12-24% van de patiënten met ongedifferentieerde artritis (UA) (dit betrof UA volgens de 2010 criteria)

later toch RA kreeg.(9,10) Deze patiënten -die aanvankelijk gemist waren door de 2010 criteria- waren vrijwel allen ACPA-negatief.

#### *Classificatie criteria versus diagnostische criteria*

Classificatie criteria zijn bedoeld om toe te passen in patiënten met de klinische diagnose RA. Classificatie criteria zijn gemaakt om homogene sets van patiënten te identificeren voor wetenschappelijk onderzoek. Deze homogeniteit is belangrijk om vergelijkbaarheid tussen de studies te bewerkstelligen. Het doel van classificatiecriteria is niet om alle mogelijke vormen van een ziektebeeld te vangen in criteria.

In het algemeen hebben diagnostische criteria het doel een leidraad te zijn voor de klinische praktijk. Diagnostisch criteria horen daarom breed te zijn en de mogelijke verschillende uitingsvormen of verschillende gradaties van ernst van een ziekte te bevatten.(11) Omdat de uitkomst van de criteria gebruikt worden voor besluitvorming in de individuele patiënt hebben diagnostische criteria een heel hoge sensitiviteit en specificiteit nodig (idealiter beide 100%).(11) Diagnostische criteria komen bijna niet voor en bestaan niet voor RA.

Omdat de 2010 classificatie criteria een matige specificiteit hebben (48% bij expert opinion als referentie), zijn de criteria niet geschikt om als diagnostische criteria te gebruiken.

#### **Aanbeveling**

Het stellen van de diagnose RA in de klinische praktijk is gebaseerd op de deskundigheid/expertise van de reumatoloog en niet op classificatie criteria.

#### *Referenties*

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8

3. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):949-55.
4. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):37-42.
5. De Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria: is this still the same disease? *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):389-93
6. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1468-70.
7. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):114-23.
8. Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, de Rooy DP, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):428-32
9. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):238-41.
10. Krabben A, Abhishek A, Britsemmer K, Filer A, Huizinga TW, Raza K, van Schaardenburg DJ, van der Helm-van Mil AH. Risk of rheumatoid arthritis development in patients with unclassified arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jul;52(7):1265-70.
11. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, Brunner HI, Ogawa R, Felson D, Ogdie A, Aletaha D, Feldman BM. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Jul;67(7):891-7.

## 2. Wat is de waarde van een tijdige diagnose

### In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis

De waarde van een tijdige diagnose is gelegen in de kans die dit biedt om een ziekte modificerende behandeling vroeg te starten.

#### *Is een vroeg gestarte behandeling beter dan een later gestarte behandeling?*

Er zijn drie RCTs gedaan waarbij patiënten gerandomiseerd zijn in vroege behandeling of een behandeling die 8-12 maanden was uitgesteld. In deze studies had de vroeg behandelde groep een milder ziektebeloop.(1,2,3) De meest gebruikte DMARDs in deze studies waren goud en plaquenil. Hoewel de symptoomduur in de vroeg behandelde groep niet in alle studies duidelijk beschreven is, is het waarschijnlijk dat -gezien de tijd waarin deze studies zijn uitgevoerd (de jaren '90)- de definitie van 'vroeg' die destijds gebruikt is niet geheel overeenkomt met de huidige definitie van 'vroeg'.

Sindsdien zijn geen RCTs meer gedaan waarin de tijdsperiode van het starten van de behandeling (wel of geen periode van wachten na de diagnose) bestudeerd is. Wel is het effect van vroeg of later behandelen (in retrospect) geanalyseerd in data van vele observationele cohorten en trials. Recent is een systematisch literatuur overzicht gemaakt naar het effect van vroeg behandelen op twee uitkomsten: radiologische gewrichtsschade en aanhoudende DMARD-vrije remissie (geen synovitis meer na het staken van DMARDs).(4) Dit literatuur overzicht liet zien dat er een sterk bewijs is dat een langere symptoomduur tijdens het starten van de eerste DMARDs geassocieerd is met het ontwikkelen van meer radiologische schade tijdens het ziektebeloop. Tevens zijn de studies waarin naar DMARD-vrije remissie gekeken is samengevat in een meta-analyse, waarin een duidelijk verband werd gezien tussen langere symptoomduur bij starten van DMARD en een lagere kans op het behalen van een DMARD-vrije remissie. Het nadeel van het analyseren van observationeel cohort onderzoek of trials (waarin niet gerandomiseerd was op symptoomduur) is de kans op confounding, bijvoorbeeld doordat bepaalde patiëntengroepen zich vaker laat presenteren en die ivm andere ziekte karakteristieken een slechter ziektebeloop zouden hebben. In de meta analyse is gecorrigeerd voor bekende risicofactoren (leeftijd, geslacht, RF, acute fase,

verschillen in behandeling), waarna het nadelige effect van een langere symptoomduur aanwezig bleef.(4)

Er zijn ook studies die het effect van vroeg behandelen bestudeerd hebben op de uitkomst functioneren (HAQ vragenlijst) of DAS response. Dit betrof een kleiner aantal studies met meer heterogeniteit in opzet en uitkomstmaten. Geconcludeerd werd dat de mate van bewijs in deze studies ‘matig’ was.(4,5) Er wordt ook beschreven dat later behandelen geassocieerd is met meer orthopedische ingrepen en een hogere mortaliteit.(6,7) Naar deze uitkomsten is geen systematisch literatuur onderzoek gedaan.

### *Is bekend hoe vroeg ‘vroeg genoeg’ is?*

In een van de eerste studies die het effect van tijd bestudeerd heeft, zijn patiënten in twee groepen ingedeeld: patiënten met korter of langer dan drie maanden klachten bij het starten van de DMARDs.(8) Sindsdien hebben diverse andere studies patiënten ingedeeld in symptomen duren korter of langer dan 3 maanden of 12 weken.(4,9) Dit heeft ertoe geleid dat er in de literatuur herhaaldelijk gezegd wordt dat de ‘window of opportunity’ de eerste 12 weken betreft. Deze veel gebruikte grens van 12 weken (en niet een andere symptoomduur) is echter niet op data gebaseerd.

Recent is de tijdsrelatie verder bestudeerd in data van twee observationele cohorten van RA patiënten. Hier was de tijd niet gecategoriseerd.(10) Het bleek dat de associatie tussen vroeg behandelen en betere uitkomst niet lineair was, oftewel het was niet zo dat bij elke symptoomduur vroeger behandelen beter was dan later behandelen. Na een bepaalde symptoomduur was het effect van eerder of later behandelen veel kleiner of afwezig. Dit was zo voor de uitkomsten gewrichtsdestructie en DMARD-vrije remissie.(10) Deze data suggereren dat er inderdaad een periode is waarin behandeling effectiever is, met andere woorden, dat een ‘window of opportunity’ bestaat. Deze data zijn echter onvoldoende om definitief te concluderen hoe lang deze periode is. Op basis van de data van deze twee genoemde cohorten, werd gespeculeerd dat behandeling gestart in de eerste 20 weken na het ontstaan van de eerste klachten het meest effectief is.(10) Echter er zijn een aantal redenen waarom er geen definitieve conclusies over de duur van deze periode mogelijk is. Ten eerste zijn de data verzameld op groepsniveau; de vraag is hoe dat vertaald moet worden naar individuele patiënten. Ten tweede is de datum van symptoom start door patiënten aangeven, dit maakt het een subjectief gegeven. Tot slot waren de betrouwbaarheidsintervallen breed. Kortom er is onvoldoende data over de tijdsduur om te concluderen wanneer het ‘vroeg genoeg’ of ‘te laat’ is, wel is duidelijk dat ‘hoe eerder, hoe beter’ is.

### *Implicaties*

De tijd tussen de eerste klacht en de eerste behandeling kan in diverse fasen worden opgedeeld: de tijd dat het een patiënt kost naar de huisarts te gaan, de tijd dat het een huisarts kost door te verwijzen, de wachttijd tot eerste bezoek aan een reumatoloog en de tijd dat het een reumatoloog kost de diagnose te stellen en DMARDs te starten.(11) Uit bovenstaande data volgt de aanbeveling om de door reumatologen geïnduceerde ‘delay’ zo kort mogelijk te houden. Dit kan bereikt worden door: een korte wachttijd te hebben voor patiënten met een verdenking op RA en na het stellen van de diagnose tijdig te starten met medicatie. Dat laatste is in overeenstemming met de EULAR richtlijnen voor de behandeling van RA, waarin staat dat DMARDs zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose gestart moeten worden.(12) Over de andere twee vormen van ‘delay’ wordt opgemerkt dat in Nederland patiënt geïnduceerde ‘delay’ korter is dan huisarts geïnduceerde ‘delay’.(9,13,14) Dat laatste lijkt samen te hangen met de observatie dat het voor een huisarts soms niet makkelijk is om artritis (vroeg) te herkennen tussen alle patiënten met musculoskeletale klachten. Initiatieven om het contact tussen huisartsen en reumatologen te vergemakkelijken kunnen de duur van het ‘delay’ dat bij de huisarts ontstaat mogelijk verkorten.(13)

**Conclusie:** In patiënten met RA is een kortere symptoomduur op het moment van starten van DMARDs geassocieerd met een gunstiger ziektebeloop, waaronder minder gewrichtsschade in het latere ziektebeloop en een hogere kans op een aanhoudende DMARD-vrije remissie

**Bewijskracht:** hoog (niveau 1)

**Aanbeveling:** Het wordt aanbevolen het diagnostisch proces zo kort mogelijk te houden. Dit kan bereikt worden door korte wachttijden te hanteren voor patiënten met verdenking op RA en het diagnostisch proces snel te voltooien.

## **In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

De waarde van een tijdige diagnose is gelegen in de kans dat dit biedt om een ziekte modificerende behandeling vroeg te starten. Er zijn geen studies gepubliceerd die het effect evalueren van het starten van een behandeling in patiënten zonder klinische artritis en met gewrichtsklachten met een klinisch verdenking op RA. Er kunnen derhalve vooralsnog geen uitspraken worden gedaan of het behandelen in deze fase voordelen biedt boven het starten van een behandeling ten tijde van een klinisch evidente artritis.

### **Conclusie**

Er geen studies gepubliceerd zijn over de effecten van het starten van DMARDs ten tijde van artralgie met een klinische verdenking op RA. Daarom is er vooralsnog geen bewijs dat het voordeliger is om patiënten met (een beginnende) RA te herkennen in een fase voordat artritis klinisch waarneembaar is dan in een fase met klinische artritis.

### *Referenties*

1. Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995 Dec;22(12):2208-13.
2. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, Cividino A, Thorne JC, M'Seffar A, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000 Mar;27(3):623-9.
3. Van der Heide A1, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, Haanen HC, Hofman DM, van Albada-Kuipers GA, ter Borg EJ, Brus HL, Dinant HJ, Kruize AA, Schenk Y. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):699-707.
4. Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):861-70.
5. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000 Jan;43(1):22-9.
6. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford)* 2013 Mar;52(3):452-9.

7. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998 Jun;25(6):1072-7.
8. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jul;43(7):906-14.
9. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3537-46
10. Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):806-12.
11. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, McInnes IB, Silman AJ, Solomon DH, Thompson AE, White PH, Bykerk VP, Emery P. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):13-22.
12. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509.
13. Van Nies JA, Brouwer E, van Gaalen FA, Allaart CF, Huizinga TW, Posthumus MD, van der Helm-van Mil AH. Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1295-301
14. Van Nies JA, Brouwer E, de Rooy DP, van Gaalen FA, Huizinga TW, Posthumus MD, van der Helm-van Mil AH. Reasons for medical help-seeking behaviour of patients with recent-onset arthralgia. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1302-7.



### **3. Wat is de waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek voor de diagnose RA**

#### **In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis**

De differentiaal diagnose van een nieuwe artritis is, zoals bekend, uitgebreid. Daarom is een complete anamnese en volledig lichamelijk onderzoek nodig om te kunnen inschatten of er aan een beginnende RA moet worden gedacht. Alternatieve diagnoses, zoals artritis psoriatica of SLE, kunnen alleen al door het uitvoeren van een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek meer of minder waarschijnlijk worden geacht. Bij vroege RA zijn specifieke kenmerken van RA, zoals bijvoorbeeld deformaties vaak nog niet aanwezig. De typische initiële klinische presentatie van RA is een langzaam progressieve, polyarticulaire symmetrische artritis van de metacarpophalangeale gewrichten (MCP's), proximale interphalangeale gewrichten (PIP's), polsen en metatarsophalangeale gewrichten (MTP's), met daarbij symptomen van pijn en stijfheid (1). Echter in een vroege fase is dit typische beeld nog niet altijd aanwezig en kan een beginnende RA zich manifesteren met een intermitterende of migrerende oligo-artritis of zelfs als monoartritis. Daarom kan vroege RA soms moeilijk te onderscheiden zijn van andere vormen van inflammatoire (poly)artritis. De "expert opinion" is wel dat er een aantal symptomen zijn die het vermoeden op een vroege RA versterken. Dankzij zogenaamde Early Arthritis Clinics, waarbij gekeken is naar welke baseline symptomen voorspellend waren voor RA, is hiervoor ook enig bewijs verkregen. Visser et al. ontwikkelden een model in vroege artritis patiënten en vonden de volgende voorspellende baseline factoren uit anamnese en lichamelijk onderzoek voorspellend voor een persisterend of erosief ziektebeloop: langere ziekteduur (> 12 weken), ochtendstijfheid > 1 uur, artritis in 3 of meer gewrichten, bilaterale compressie pijn over MTP's (2). Van der Helm-van Mil et al. ontwikkelden een voorspelmodel voor patiënten met recent begonnen ongedifferentieerde artritis met als uitkomst het voldoen aan de 1987-criteria voor RA gedurende het eerste jaar. Klinische factoren die voorspellend bleken waren: 1. ochtendstijfheid, 2. het aantal pijnlijke/gezwollen gewrichten, en 3. de distributie van pijnlijke/gezwollen gewichten (3). Recent werd de diagnostische waarde van ochtendstijfheid bij vroege artritis nog eens bevestigd in een ander onderzoek; ochtendstijfheid van  $\geq 30$  minuten bij patiënten met nieuwe artritis bleek een onafhankelijke voorspeller te zijn voor RA (4). Verminderde knijpkracht, wat vroeger veel werd gemeten, is ook een sensitieve indicator

voor beginnende RA, echter door de vele factoren die knijpkracht beïnvloeden (pijn, peesontsteking, zenuwcompressie zoals CTS, spieratrofie) is het een aspecifieke bevinding. De sensitiviteit en specificiteit van de tangentiële drukpijn over MCP's en MTP's voor artritis en RA is in een onderzoek matig bevonden.(5)

In 2011 werden “Multinational evidence-base recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis” gepubliceerd. (6) Deze bevatten o.a. aanbevelingen voor anamnese en lichamelijk onderzoek, waarbij het werd aanbevolen om de volgende factoren te evalueren: leeftijd, geslacht, geografisch gebied, functionele status, duur van symptomen, duur van ochtendstijfheid, aantal en patroon van pijnlijke/gezwollen gewrichten, axiale/enthesiale betrokkenheid/systemische verschijnselen. Hogere leeftijd (7,8), vrouwelijk geslacht (7) en langere duur van ochtendstijfheid (7) zijn voorspellend voor een eventuele diagnose RA, terwijl andere factoren voornamelijk prognostische betekenis hebben. Overigens moet bij hogere leeftijd (> 50 jaar) rekening worden gehouden met artrose. Axiale en/of enthesiale betrokkenheid doet het vermoeden op een vroege spondyloartritis (SpA) toenemen i.p.v. op RA. Het geografisch gebied waar een patiënt vandaan komt kan van belang zijn omdat de prevalentie van RA niet overal hetzelfde is. De hoogste prevalentie komt voor in Noord-Amerika, de laagste in sommige gebieden in Afrika.

Tenslotte zijn er nog erfelijke en omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan en beloop van RA, zoals shared epitope en roken (9). Een familie- en intoxicatie anamnese moet dus zeker niet worden vergeten. Daarbij is de familieanamnese ook belangrijk voor de differentiaal diagnose, waaronder SpA-kenmerken zoals psoriasis en inflammatoire darmziekten (IBD).

Ten slotte, hebben patiënten aangegeven dat ze het belangrijk vinden dat er gevraagd wordt naar het verlies van werk en functioneren.

Suggesties voor de anamnese:

- Leeftijd (begin RA op alle leeftijden, maar piek 35-50 jaar)
- Geslacht (RA vrouw: man = 3:1)
- Familieanamnese (RA bij 1e graads familie, geen SpA-kenmerken in familie)
- Intoxicaties (RA vaker in rokers, of ooit gerookt)
- Duur ochtendstijfheid (bij RA vaker  $\geq 30$  min of  $\geq 1$  uur)
- Duur symptomen (RA > 4- 6 weken)

- Patroon (RA langzaam progressief, symmetrisch, perifere gewrichten, bovenste- en onderste extremiteit (MCP's, PIP's, polsen en MTP's))
- Systemische symptomen (aanwezig bij 1/3 patiënten bij initiële presentatie RA): myalgie, moeheid, depressie, subfebriële temperatuur, gewichtsverlies.
- Extra-articulaire manifestaties RA: reumanoduli, (epi)scleritis, pleuropericarditis, neuropathie, splenomegalie, vasculitis, siccaklachten.
- Afwezigheid SpA-kenmerken (psoriasis, inflammatoire rugklachten, uveïtis, IBD) en auto-immuunfenomenen (zonneallergie, vlinderexantheem, ulcera mond, trombose).
- Autoimmuunfenomenen Raynaud en siccaklachten kunnen ook bij RA voorkomen.
- Verlies/uitval van werk of functioneren a.g.v. gewrichtsklachten

Suggesties voor lichamelijk onderzoek:

- Aantal en distributie pijnlijke en gezwollen gewrichten; MCP, PIP, pols, MTP.
- Tangentiële drukpijn over MCP's en MTP's.
- Verminderde knijpkracht (sensitief, maar niet specifiek, door multipale factoren zoals gewrichtspijn, peesbetrokkenheid, CTS, spieratrofie)
- Reumanoduli
- Afwezigheid psoriasis (behaarde hoofdhuid, navel, bilnaad, nagels)
- Afwezigheid enthesitis achillespees/hielen.

**Conclusie:** Er is weinig literatuur over testkarakteristieken van individuele factoren die bij anamnese of lichamelijk onderzoek verkregen worden. Bovenstaande lijst van gegevens te verkrijgen bij anamnese of lichamelijk onderzoek is gebaseerd op expert opinion.

### **In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

Deze groep patiënten wordt geselecteerd op basis van de klinisch expertise. Van Steenbergen et al vonden dat de klinische expertise van een reumatoloog op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek een goede sensitiviteit (80%) en specificiteit (93%) heeft voor het

voorspellen van de diagnose RA na 1 jaar (1987 ACR criteria). (10) Er werd niet onderzocht op basis van welke elementen uit de anamnese of het lichamelijk onderzoek de reumatoloog een patiënt als CSA (Clinically Suspect Arthralgia, klinisch verdacht om RA te krijgen) labelde.

Er is bijna geen literatuur voorhanden naar de voorspellende waarde van individuele items die bij anamnese of lichamelijk onderzoek worden verkregen. Recent vonden Nies et al. dat ochtendstijfheid  $\geq 60$  minuten bij artralgie patiënten een significante voorspeller was voor het ontwikkelen van RA na 1 jaar volgens de 2010-RA criteria (4).

**Conclusie:** In patiënten met artralgie die volgens de reumatoloog (obv zijn/haar ervaring) een vergrote kans hebben om RA te ontwikkelen is zeer weinig onderzoek naar de voorspellende waarde van individuele items die verkregen kunnen worden bij anamnese of lichamelijk onderzoek.

#### *Referenties:*

1. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 1976;35:357-360.
2. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):357-365.
3. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A Prediction rule for disease outcome in patiënts with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):433-40.
4. Van Nies JAB, Alves C, Radix-Bloemen ALS, et al. Reappraisal of the diagnostic en prognostic value of morning stiffness in arthralgia and early arthritis: result from the Groningen EARC, Leiden EARC, ESPOIR, Leiden EAC en REACH. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17:108.
5. Van den Bosch WB, Mangnus L, Reijniere M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. The diagnostic accuracy of the squeeze test to identify arthritis: a cross-sectional cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1886-9.
6. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-base recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis; integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2011;70:15-24.

7. Mjaavatten MD, Nygaard H, Haugen AJ et al. Baseline predictors of persistent arthritis, DMARD start and rheumatoid arthritis diagnosis: one year follow-up of 395 patients with very early arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58: 1633
8. Silman AJ, Pearson JE, Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*;2002;4 Suppl 3:S265-S272.
9. Chang K, Min Yang S, Heon Kim S, Hee Han K, Jin Park S, Il Shin J. Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 22279-22295.
10. Van Steenbergen HW, van der Helm-van Mil. The clinical expertise: accurate in differentiating arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis from other patients presenting with joint symptoms. *Rheumatology*, in press.

## 4. Wat is de waarde van serologisch onderzoek voor de diagnose RA

### In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis

De bepalingen van de acute fase response en RA-gerelateerde auto-antistoffen worden na elkaar besproken.

#### I. Acute fase reactie

Meerdere onderzoeken hebben laten zien dat een verhoogde BSE en/of C-reactive protein (CRP) diagnostische waarde heeft bij patiënten met een nieuwe artritis voor het ontwikkelen van RA (1-5). De sensitiviteit is echter matig; diverse onderzoeken hebben laten zien dat ongeveer de helft van met RA (volgens de 1987 criteria) een verhoogde CRP of BSE heeft (sensitiviteit ~50%) (6-9). Daarnaast zijn een verhoogde BSE en CRP ook niet specifiek voor RA maar worden deze beïnvloed door vele factoren, waaronder leeftijd en geslacht (10) en zijn ze verhoogd in andere condities dan RA.

*BSE.* De BSE, gedefinieerd als een bezinkingsnelheid (mm/uur) van erythrocyten in plasma welke wordt geplaatst in een verticale buis, is een indirecte maat van de acute fase reactie, voornamelijk de fibrinogeenspiegel. De BSE kan echter ook beïnvloed worden door ander componenten in het bloed zoals immuunglobulinen, en door veranderingen in erythrocyt grootte, vorm en aantal. Het is dan ook logisch dat de BSE verhoogd kan zijn bij systemische en gelokaliseerde inflammatoire ziekten en infecties, maligne tumoren, weefselschade/ischemie, trauma, anemie, nefrotisch syndroom en terminale nierinsufficiëntie. Hemodialyse heeft geen invloed op de BSE (11). Verder is de BSE soms verhoogd bij obesitas, waarschijnlijk deels als gevolg van interleukine(IL)-6 secretie door het vetweefsel (12,13). Ook technische factoren van de Westergren-methode tijdens het meten (bewegen van de buis, hoge kamertemperatuur) kunnen de BSE verhogen. Andersom zijn er ook factoren waardoor de BSE onterecht laag kan blijven (14, 15), zoals afwijkende erythrocyten (sikkelcel anaemie, anisocytose, sferocytose, acanthocytose, microcytose en polycythemia), extreme leucocytose, extreme hoog serum bilirubine, hartfalen, hypofibrinogenemie, cachexie, en technische factoren van de Westergren-methode (stollen bloed sample, test > 2 uur na bloedafname, lage kamertemperatuur en korte BSE-buis). De afgelopen jaren zijn veel laboratoria in Nederland overgestapt naar de zogenaamde Alifax TEST 1 methode, die een

goede correlatie heeft met de gouden standaard (Westergren-methode) en andere gevalideerde bezinkingsmethodes (16-19). De Alifax TEST 1 methode kent een aantal belangrijke voordelen: 1. de BSE kan direct worden bepaald uit de EDTA buis die ook voor de hemocytometrie wordt afgenomen (geen extra buis nodig), 2. is minder gevoelig voor een verlaagd hematocriet waardoor het een betere correlatie vertoont met (actieve) ontstekingsprocessen bij patiënten met auto-immuunziekten, maligniteiten en infecties (20), 3. heeft een detectiemechanisme voor een verhoogd totaal eiwit, 4. de analyse duurt slechts enkele minuten, terwijl de Westergren-methode 30 minuten duurde. Bij de interpretatie van een bezinkingsuitslag met de Alifax TEST 1 methode is het belangrijk te weten dat door een verschil in gevoeligheid voor o.a. een verlaagde hematocriet en verschillende soorten M-proteïnen (19, 21), de absolute hoogte van de BSE niet zondermeer te vergelijken is met bezinkingsuitslagen gemeten met de oude, Westergren methode. Tevens laten enkele studies zien dat in een groot cohort van patiënten met reumatoïde artritis er bij sommige patiënten verschillen in classificatie conform de ‘disease activity score’ (DAS28) kunnen optreden indien de BSE uitslag van de Alifax methode vergeleken wordt met de gouden standaard, de Westergren-methode (22)

*CRP.* Een verhoging van de CRP is evenmin specifiek voor RA. Een fors verhoogde CRP is sterk geassocieerd met infecties, met name bacteriële infecties (23). In populatie studies wordt bij 70-90% van de bloedmonsters een CRP < 3 mg/L gemeten. Ook worden bij sommige gezonde individuen CRP concentraties gemeten tussen 3-10 mg/L. De betekenis van deze lichte CRP-verhoging is onduidelijk. Concentraties boven 10 mg/L worden pas geacht klinisch relevante inflammatie te reflecteren (24). De kinetiek van een verhoging van de BSE en CRP is ook verschillend; de CRP stijgt en daalt bijvoorbeeld veel sneller dan de BSE. Een niet-inflammatoire CRP-verhoging wordt gezien bij hogere leeftijd, obesitas, roken, diabetes mellitus, uremie, hypertensie, lage fysieke activiteit, orale hormoonvervangende behandeling, slaapstoornissen, chronische vermoeidheid en depressie (25,26,27). Tenslotte worden er voor de CRP concentraties verschillende units gehanteerd door laboratoria in verschillende landen; mg/dL of mg/L. In Nederland houdt men mg/L aan. Verder is er ook een “high-sensitivity CRP” (hs-CRP) test in omloop. Uiteindelijk maakt het niet uit welke test wordt gebruikt; ze meten allemaal hetzelfde, alleen is de high-sensitivity CRP test in staat om hele lage concentraties te meten (28).

**Conclusie:** Een verhoogde CRP of BSE is geassocieerd met de diagnose RA; de sensitiviteit is rond de 50%, ook de specificiteit is matig.

**Level of evidence:** hoog (niveau 1)

**Aanbeveling:** BSE en/of CRP zijn zinvol om te bepalen bij een patiënt met een nieuwe artritis. Kennis van de bepalingsmethode en beïnvloedende factoren van de uitslagen is essentieel voor een goede interpretatie van de uitslag.

### *Referenties:*

#### Referenties BSE en CRP:

1. Schumacher HR, Jr Habre W, Meador R, et al. Predictieve factors in early arthritis: long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:264-72.
2. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993;32:97-103
3. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate an follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 2011;70:15-24.
4. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE et al. One year outcome of undifferentiated polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:700-3.
5. Mjaavatten MD, Nygaard H, Haugen AJ, et al. Disease characteristics and predictors of persistent arthritis after one year in a very early arthritis clinic in Norway. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):332.
6. Aman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, Hakala M. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep;39(9):1009-13.
7. [No authors listed] Value of ESR in assessment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989 Dec 23-30;2(8678-8679):1531-3.
8. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2012 Nov 19;14(6):R249.
9. Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman AM, Weel AE, Barendregt PJ, Hazes JM. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1645-7. doi: 10.1136/ard.2010.142299. Epub 2011 May 27.
10. Siemons L, ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2014;15:368.



11. Arik N, Bedir A, Günaydin M, et al. Do erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels have diagnostic usefulness in patients with renal failure? *Nephron* 2000;86:224.
12. Leff RD, Akre SP. Obesity and the erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med* 1986;105:143.
13. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects; association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972.
14. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515.
15. Jurado RL, Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? *Clin Infect Dis* 2001;33:548.
16. The TEST 1 automated system. A new method for measuring the erythrocyte sedimentation rate. Plebani, M. et al. *Am J Clin Pathol* 1998;110:224-340.
17. Erythrocyte sedimentation rate by the Test-1 analyzer. De Jonge, N. et al. *Clin Chem* 2000;46:881-882.
18. Karakterisering van de bepaling van de bezinkingssnelheid van erythrocyten met behulp van de Test-1 van Alifax. Oosting, J., et al. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2003;28:197-198.
19. Determination of the length of sedimentation reaction in blood using the TEST 1 system: comparison with the Sedimatic 100 method, turbidimetric fibrinogen levels, and the influence of M-proteins. Ajubi, N.E. et al. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:904-906.
20. Erythrocyte sedimentation rate measurements by TEST 1 better reflect inflammation than do those by the Westergren method in patients with malignancy, autoimmune disease, or infection. Cha et al. *Am J Clin Pathol*. 2009 Feb;131(2):189-94.
21. The effect of paraproteins on the erythrocyte sedimentation rate: a comparison between the StarrSed and TEST 1. Rajmakers et al., *Ann Clin Biochem*. 2008 Nov;45(Pt 6):593-7.
22. Is the Alifax Test-1TH useful to determine the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients? Levitus et al. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):469-74.
23. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006;17:430.
24. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39.
25. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006;119:166.e17.
26. Giles JT, Bartlett Sj, Andersoen R, et al. Association of body fat with C-reactive protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2632.
27. Vuong J, Qiu Y, La M, et al. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own "normal values?". *Am J Hematol* 2014;89:671.
28. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, et al. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264:295.

## **II. Auto-antistoffen**

### *Variabiliteit in gebruikte testen*

Diverse autoantistoffen zijn gerelateerd aan RA, waaronder reumafactor (RF), anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) en anti-gecarbamylerde proteïne antistoffen, anti-RA33. Binnen ACPA zijn de meeste studies gedaan naar de diagnostische of prognostische waarde van tweede generatie anti-cyclisch gecitrullineerde peptide (anti-CCP2), maar er zijn ook studies gedaan naar de waarde en van andere soorten ACPA, zoals anti-CCP3 en anti-gemuteerd gecitrullineerd vimentine (anti-MCV). Deze tekst gaat verder vooral over ACPA en IgM-RF.

*RF.* De meest gebruikte RF testen in Nederland zijn de EliA™ immunoassay, de IgM-RF ELISA en testen die nefelometrie of turbidimetrie gebruiken (1). De EliA™ en IgM-RF ELISA meten specifiek IgM-RF, terwijl nefelometrie en turbidimetrie geen onderscheid kunnen maken tussen IgM-, IgG- en IgA-RF. Dit betekent dat uitslagen van de EliA™ en van IgM-RF ELISAs niet te vergelijken zijn met uitslagen van nefelometrische of turbidimetrische testen. Ook tussen de EliA™ en de IgM-RF ELISAs en tussen nefelometrie en turbidimetrie worden grote verschillen in testuitslagen gevonden (1-3). De Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) rapporteert regelmatig over rondzendingen van sera naar verschillende laboratoria. Uit de resultaten van de meest recente rondzending naar ongeveer 95 deelnemers blijkt dat er goede consensus is tussen de laboratoria over RF-positiviteit/negativiteit van individuele sera. Concluderend zijn RF uitslagen tussen verschillende testmethode kwalitatief (positief/negatief) wel te vergelijken, maar kwantitatief (hoogte van de meetwaarde) niet. Dit is problematisch aangezien de hoogte van de RF meetwaarde invloed heeft op de score bij de classificatie van RA volgens de 2010-criteria (4). Van der Linden et al. stelden daarom voor om alleen naar positief vs. negatief te kijken en niet naar de hoogte van de meetwaarde (5).

*ACPA.* De meest gebruikte ACPA test onder de laboratoria die deelnamen aan de meest recente rondzending van de SKML is de EliA™ immunoassay (>75%). Verder worden ELISAs en (electro-) chemoluminescentie assays gebruikt. De correlatie tussen de meetwaarden van de verschillende ACPA-systemen is veel beter dan bij de RF metingen, met een kleinere spreiding. Toch worden er grote verschillen in meetwaarden gevonden tussen ACPA-ELISAs en de geautomatiseerde ACPA-testen en in mindere mate tussen de geautomatiseerde ACPA-testen onderling (1, 3, 6). Anti-CCP2 is de basis van vrijwel alle in Nederland toegepaste ACPA testen maar de diverse fabrikanten hanteren verschillende

normaalwaarden, waardoor vooral zwak-positieve uitslagen niet goed overeenkomen tussen verschillende laboratoria.

### *Overzicht van de literatuur*

Een systematische review uit 2010 over de waarde van ACPA en RF voor de diagnose RA bij patiënten met vroege symptomen van de ziekte (7) beschrijft een grotere specificiteit van anti-CCP2 dan van RF, maar een vergelijkbare sensitiviteit. In cohortstudies van vroege RA (duur korter dan twee jaar) was de sensitiviteit van anti-CCP2 57% bij een specificiteit van 96%, voor RF waren deze waarden respectievelijk 56 en 86%. Bij toevoegen van RF aan een anti-CCP2 test stegen de positief en de negatief voorspellende waarde, maar dit effect was niet zodanig dat de aanvullende waarde onomstotelijk was. Een andere systematische review uit 2011 (8) naar de waarde van ACPA en RF voor de diagnose RA (voornamelijk gemeten in de tweede lijn) concludeerde dat er maar een gedeeltelijke overlap bestaat tussen ACPA en RF: bij een negatieve test van een van beide is de ander positief in 15-20%. Als beide biomarkers positief zijn, benadert de positief voorspellende waarde 100%, hetgeen beduidend hoger is dan de PPV bij een van beide testen positief. Een volgende systematische review uit 2014 keek apart naar de waarde van ACPA *en* RF positief, en naar de waarde van ACPA *of* RF positief voor de diagnose RA, voornamelijk bij vroege RA (9). Beide positief gaf een sensitiviteit van 57% en specificiteit van 96%, terwijl deze waarden bij ACPA *of* RF positief respectievelijk 78 en 82% waren (9). Bij de in deze reviews onderzochte studies zijn de 1987 ACR criteria voor RA als gouden standaard gebruikt, met als nadeel dat deze ook RF bevatten als criterium, waardoor de bijdrage van RF aan het voldoen aan de criteria moeilijker onderzocht kan worden. Dit probleem is echter nog groter geworden met de invoering van de 2010 criteria, omdat nu zowel RF als ACPA deel uitmaken van de criteria, waardoor hun bijdrage aan het stellen van de diagnose RA nog moeilijker te evalueren wordt. Er zijn dan ook nauwelijks tot geen recente studies die de diagnostische waarde van ACPA en RF in relatie tot de 2010-RA criteria behandelen.

Bij patiënten met een ongedifferentieerde artritis (UA) volgens de 1987 criteria voor RA, is ACPA voorspellend voor het later ontstaan van RA (16,17). Sinds de komst van de sensitievere 2010 criteria voor RA is de groep met UA sterk verkleind en zijn de meeste 2010-UA patiënten auto-antistof negatief (immers bij artritis in de aanwezigheid van ACPA wordt al snel voldaan aan de 2010 criteria). RF en ACPA waren in deze groep niet meer voorspellend voor het ontwikkelen van RA.(18)

Hoewel ACPA een hoge specificiteit heeft, worden lage percentages positieve ACPA gerapporteerd bij ziektes als artritis psoriatica, syndroom van Sjögren, juveniele idiopathische artritis, SLE, hepatitis C en lepra (8). Vaak betreft het zwak positieve waarden, terwijl sterk positieve waarden in deze groepen meestal gepaard gaan met (al dan niet erosieve) polyartritis zoals die gezien worden bij patiënten met psoriasis. Het is daarbij onduidelijk of het hier gaat om seropositieve artritis als onderdeel van deze ziektes, of dat er sprake is van reumatoïde artritis naast deze andere ziektes. RF en ACPA hebben ook een prognostische waarde voor een ernstig beloop van RA (8, 15).

Studies naar de waarde van anti-CCP3 en anti-MCV in vergelijking met anti-CCP2 voor de diagnose RA concluderen doorgaans dat de verschillende soorten ACPA onderling een vergelijkbare diagnostische en prognostische waarde hebben (10-14).

Bij patiënten met een verdenking op RA heeft het bepalen van andere autoantistoffen dan RF en ACPA, zoals een antinucleaire factor (ANF) cascade of anti-neutrofiele cel antilichamen (ANCA) geen aanvullende waarde. Deze testen worden alleen dan aanbevolen, als er tevens een relevante verdenking is op een systeemziekte of systemische vasculitis.

**Conclusie:** De sensitiviteit van IgM-RF en ACPA voor RA is respectievelijk rond de 56 en 57% en de specificiteit respectievelijk 86 en 96%.

**Level of evidence:** niveau 1 (hoog)

**Aanbeveling:** Bij artritis verdacht voor RA in de tweede lijn is de bepaling van RF en ACPA zinvol in het diagnostisch proces.

### *Referenties*

1. Schreurs M. SKML Nabespreking Reuma en Collageen: <http://www.skml.nl/uploads/09/5c/095c05c610f31d0e4229d5930e935160/20141118-5-Nabespreking-Reuma-en-Collageen-MSchreurs.pdf>. 2014.
2. Ameratunga R, Musaad S, Sugrue C, Kyle C. Rheumatoid factor measurement--continuing problems 70 years after discovery. *Clinical rheumatology*. 2011;30(9):1215-20.
3. Weykamp C. [http://www.skml.nl/media/content/skml-congres-2011/presentaties-congres-juni-2011/weykamp\\_omgekerdeschaakspel.pdf](http://www.skml.nl/media/content/skml-congres-2011/presentaties-congres-juni-2011/weykamp_omgekerdeschaakspel.pdf). 2011.

4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, III, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
5. van der Linden MP, Batstra MR, Bakker-Jonges LE, Foundation for Quality Medical Laboratory D, Detert J, Bastian H, et al. Toward a data-driven evaluation of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for rheumatoid arthritis: is it sensible to look at levels of rheumatoid factor? *Arthritis and rheumatism.* 2011;63(5):1190-9.
6. Kim S, Kim JH, Lee JH, Kim HS. Evaluation of three automated enzyme immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in qualitative and quantitative aspects. *Rheumatology.* 2010;49(3):450-7.
7. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine.* 2010;152(7):456-64; W155-66.
8. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune diseases.* 2011;2011:815038.
9. Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2014;32(1):11-21.
10. dos Anjos LM, Pereira IA, d 'Orsi E, Seaman AP, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third-generation CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology.* 2009;28(2):153-8.
11. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2011;29(1):85-8.
12. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy HA, Elbeblawy MM. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders.* 2010;3:33-42.
13. Qin X, Deng Y, Xu J, Li TJ, Li S, Zhao JM. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international.* 2011;31(6):785-94.
14. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology international.* 2009;29(11):1315-21.
15. Agyei-Frempong M, Sakyi S, Quansah R. Comparison of anti-CCP peptide with rheumatoid factor and its isotypes for early differential diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Journal of Medical Sciences.* 2010;10:19-24.
16. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, Mima T, Matsushita M, Azuma N, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clinical rheumatology.* 2007;26(10):1627-33.
17. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):433-40.

18. Krabben A, Abhishek A, Britsemmer K, Filer A, Huizinga TW, Raza K, van Schaardenburg DJ, van der Helm-van Mil AH. Risk of rheumatoid arthritis development in patients with unclassified arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1265-70

## **In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

### **I. Acute fase response**

Een recente studie in 150 opeenvolgende CSA patiënten heeft laten zien dat een verhoogde CRP waarde geassocieerd is met het ontwikkelen van klinische artritis en RA binnen een jaar (1). Een verhoogde CRP waarde was aanwezig in 33% van de CSA patiënten die artritis ontwikkelden. De associatie tussen verhoogde CRP waarde en het ontwikkelen van artritis was onafhankelijk van andere voorspellers zoals auto-antistoffen. (1) De BSE werd niet bestudeerd.

Twee studies van patiënten met aspecifieke musculoskeletale klachten of artralgie in aanwezigheid van auto-antistoffen toonden dat een verhoogde CRP of hsCRP niet geassocieerd was met het ontwikkelen van artritis.(2,3) Deze twee studies bestudeerden een andere patiëntenpopulatie dan de hierboven genoemde studie (1).

**Conclusie:** Een studie in patiënten met artralgie met een klinische verdenking op RA toonde een verband tussen een verhoogde CRP en progressie naar klinische artritis.

**Level of evidence:** matig (niveau 2)

**Aanbeveling:** Het bepalen van CRP kan zinvol zijn in patiënten die zich presenteren met artralgie met een klinische verdenking op RA. Kennis van de bepalingsmethode en beïnvloedende factoren is essentieel voor een goede interpretatie van de uitslag.

### **II. Autoantistoffen**

Ook hier zijn verschillende populaties van patiënten zonder klinische artritis onderzocht. In een studie van door huisartsen geselecteerde patiënten met ‘inflammatoire artralgie’ in twee of meer gewrichten was een positieve RF of een positieve anti-CCP2 test geassocieerd met klinische artritis of DMARD behandeling na een jaar (4). In een studie van patiënten met (niet nader gespecificeerde) artralgie en positiviteit voor RF en/of anti-CCP2, ontstond gedurende 2

jaar follow-up nauwelijks artritis in patiënten met alleen een positieve RF (in 5%), terwijl 42% van de patiënten met zowel RF en anti-CCP2 positiviteit artritis kreeg en 55% van de patiënten met een sterk positieve anti-CCP2 test (>3x bovengrens van normaal (5)). In een studie van patiënten met CSA werd een onafhankelijke voorspellende waarde gevonden van een positieve ACPA test voor het ontwikkelen van klinische artritis binnen een jaar. De sensitiviteit was 57% en de specificiteit 93%.<sup>(1)</sup> Ook de aanwezigheid van RF was in univariate analyses geassocieerd met progressie naar klinische artritis of RA.

Omdat verschillende soorten artralgie populaties zijn onderzocht, zijn de getallen niet direct met elkaar te vergelijken. Kortom in patiënten die zich presenteren met een artralgie met een klinische verdenking op RA kan een ACPA of RF bepaling van waarde zijn voor de inschatting van het risico op het ontwikkelen van RA, maar heeft de test geen directe therapeutische consequenties omdat ziektemodificerende behandeling gestart wordt bij een klinische artritis (ergo het adagium blijft ‘bellen bij zwellen’).

**Conclusie:** De in 1 studie gevonden sensitiviteit van ACPA in CSA (voor het later ontstaan van artritis) is 57% en de specificiteit 93%.

**Level of evidence:** niveau 2 (matig)

**Aanbeveling:** In patiënten die zich presenteren met artralgie met een klinische verdenking op RA kan een ACPA of RF bepaling waardevol zijn.

### *Referenties*

1. Van Steenberg HW, Mangnus L, Reijnierse M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov 27
2. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, Villeneuve E, McGonagle D, Hodgson R, Grainger A, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1659-66. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study.



3. Van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1920-6.
4. Alves C. Thesis: Early detection of patients at risk for rheumatoid arthritis - a challenge for primary and secondary care -
5. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2010;69(3):490-4.

## 5. Wat is de waarde van röntgenfoto's voor het stellen van de diagnose RA

### In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis

Röntgendiagnostiek kan de zekerheid omtrent de diagnose vergroten, maar met name ook andere aandoeningen uit de differentiaal diagnose aantonen of uitsluiten. Daarnaast worden röntgenfoto's ook gebruikt als uitgangswaarde voor verdere follow up. Röntgendiagnostiek is goedkoop, redelijk veilig en beschikbaar en daarmee een gemakkelijke test voor de dagelijkse praktijk (1). De röntgenfoto's van de handen (inclusief de polsen) worden standaard in postero-antérieure richting gemaakt en van de voeten (onbelast) in antero-posterieure richting. Oblique opnames worden niet standaard aanbevolen. De foto's dienen goed belicht te zijn.

De waarde van röntgenfoto's voor de diagnose RA in patiënten met een nieuwe artritis is echter beperkt. Heel vroege manifestaties als veranderingen in de weke delen en subtiele schade aan het bot kunnen hiermee niet gevisualiseerd worden (2). Het ontwikkelen van radiografische afwijkingen als peri-artculaire osteoporose kan weken tot maanden duren, en erosies en gewrichtsspleetversmalling, als tekenen van destructie van het bot en kraakbeen, nog veel langer (2).

Radiografische afwijkingen vormen een van de onderdelen van de 1987 ACR classificatie criteria voor RA (3). Deze criteria zijn echter ontwikkeld om RA bij patiënten te kunnen classificeren en niet om de diagnose te stellen. De sensitiviteit voor het classificeren van RA volgens de 1987 criteria in patiënten met <1 jaar bestaande artritis na 2 jaar follow up, is voor röntgenfoto's van zowel de handen als de voeten elk afzonderlijk ~ 18% (specificiteit ~97%) (4, 5). Diverse studies hebben laten zien dat het combineren van handen en voetenfoto's duidelijk een meerwaarde heeft met een sensitiviteit van ~30% (specificiteit ~95%) (5, 6). Vanuit een 3E ('Evidence, Expertise en Exchange') Initiatief, zijn in 2009 aanbevelingen gedaan over de diagnostische work-up en opvolging van patiënten die zich presenteren met een ongedifferentieerde artritis (1). De diagnostische en voorspellende waarde van röntgenfoto's in ongedifferentieerde artritis is onderzocht door middel van een systematische review. In totaal zijn 25 artikelen geïncludeerd; 5 met een ongedifferentieerde artritis populatie en 20 met een gemengde populatie (waarbij een deel van de patiënten al voldoet aan de 1987 ACR classificatie criteria voor RA). Van de 5 studies in ongedifferentieerde artritis,

betroffen er 4 een diagnostische studie en 1 een prognostische studie. Twee studies toonden aan dat erosies zichtbaar op een röntgenfoto de kans op het ontwikkelen van RA (volgens de 1987 ACR criteria) vergroten (7, 8). In een andere studie waren erosies eveneens een predictor voor evolutie naar de RA in een univariabele, maar niet in een multivariabele analyse (9). Ook studies met gemengde populaties lieten een meerwaarde van röntgenfoto's zien in het voorspellen van het ontwikkelen van RA volgens de 1987 ACR criteria (1). De positieve likelihood ratio van erosies op het voorspellen van een diagnose RA varieerde tussen 1.8-10.9, en was met name hoog wanneer handen- en voetenfoto's werden gecombineerd (1).

In de 2010 ACR/EULAR classificatie criteria, waarin gestreefd wordt om juist ook de vroege vormen van RA te classificeren, wordt de aanwezigheid van erosies niet langer als criterium gebruikt. Een deel van de patiënten die voldeden aan de 1987 criteria bleken echter niet te voldoen aan de 2010 criteria, omdat ze niet de benodigde 6 punten behaalden. Aanvullend is een definitie gemaakt voor 'erosieve ziekte in het licht van de 2010 criteria', waarin wordt gesteld dat erosies (of corticale onderbrekingen) moeten worden gezien in ten minste 3 gewrichten op een van de volgende plaatsen: PIP, MCP, pols en MTP op röntgenfoto's van de handen en voeten (10, 11). Als aan deze definitie is voldaan, kan de classificatie RA toch gemaakt worden, ook als de patiënt geen 6 punten scoort op de hoofdcriteria (12). Onderzoek heeft laten zien dat het gebruik van deze definitie de discrepantie tussen de 1987 en 2010 criteria vermindert. De helft van de patiënten met deze misclassificatie voldeed wel aan het erosie-criterium en kon zo alsnog als '2010-criteria positief' beschouwd worden (13).

De aanwezigheid van gewrichtsspleet versmalling en/of erosies heeft eveneens een voorspellende waarde voor de ernst van de ziekte. In deze richtlijn is alleen gekeken naar de waarde van röntgenfoto's voor het stellen van de diagnose. De waarde van röntgenfoto's voor de prognose en behandeling valt buiten deze richtlijn.

Er is geen literatuur beschikbaar over hoe vaak de röntgenfoto's herhaald moeten worden om van nut te zijn in de diagnostiek of opvolging van patiënten met ongedifferentieerde artritis.

**Conclusie:** Röntgenfoto's hebben een lage sensitiviteit (~30%), maar een hoge specificiteit (~95%) voor het stellen van de diagnose RA. De aanwezigheid van erosies op een röntgenfoto in een patiënt met ongedifferentieerde artritis vergroot de kans op de diagnose RA.

**Bewijskracht:** Matig (niveau 2)

**Aanbeveling:** Ondanks de lage sensitiviteit, maar vanwege de hoge specificiteit wordt aanbevolen röntgenfoto's te maken van de handen (opnames waarbij de polsen ook zichtbaar zijn) en de voeten bij een patiënt met artritis verdacht voor RA.

### **In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

Hierover zijn geen data gevonden.

#### *Referenties*

1. Koevoets R, Machado P, Bombardier C, van der Heijde DM. The value of conventional radiographs in undifferentiated arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2011;87:26-30.
2. Sizova L. Imaging methods of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Current rheumatology reviews*. 2015.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
4. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Chales G, Le Henaff C, et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(12):2603-7.
5. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Jousse S, Chales G, et al. Ability of foot radiographs to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(1):66-70.

6. Knevel R, Kwok KY, de Rooy DP, Posthumus MD, Huizinga TW, Brouwer E, et al. Evaluating joint destruction in rheumatoid arthritis: is it necessary to radiograph both hands and feet? *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):345-9.
7. Van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, Allaart CF, Breedveld FC, Huizinga TW. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(1):20-5.
8. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(3):709-15.
9. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(2):433-40.
10. Knevel R, Lukas C, van der Heijde D, Rincheval N, Combe B, van der Helm-van Mil AH. Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):590-5.
11. Van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):479-81.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(9):1580-8.
13. Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, de Rooy DP, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(2):428-32.

## 6. Wat is de waarde van echo voor het stellen van de diagnose RA

### In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis

Het vaststellen van artritis en van de klinische diagnose RA gebeurt in de dagelijkse praktijk op basis van klinisch reumatologisch onderzoek. De mogelijke toegevoegde waarde van echografie is met name gelegen in het sensitiever detecteren van artritis. In een onderschrift van de 2010 EULAR/ACR classificatie criteria wordt gesuggereerd dat afbeeldend onderzoek waaronder echografie een toegevoegde waarde geeft aan klinisch reumatologisch onderzoek bij het vaststellen van het aantal ontstoken gewrichten(1). Deze richtlijn onderzocht het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van echografie voor het stellen van de diagnose RA. De voorspellende waarde van echografie voor het vaststellen van radiologische schade (erosies) is in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. De richtlijn is gebaseerd op relevante wetenschappelijke publicaties verschenen tot juli 2015. Hierbij is gebruik gemaakt van een uitgebreide zoekstrategie op PubMed, Embase, Web-of-science, Scopus, Cochrane en Google scholar met de volgende ‘mesh termen’: “Arthritis, Rheumatoid”, “Ultrasonography”, “Diagnosis, Differential”, “Validation Studies”, “Diagnostic Errors”, “Reproducibility of Results”, en “sensitivity and specificity”.

Echografie neemt zowel in de dagelijkse praktijkvoering als in de opleiding tot reumatoloog, op dit moment een grote vlucht. Het aantal publicaties over musculoskeletale echografie is tussen 2005 en 2011 gestegen van rond de 50 naar 175 per jaar. Onderzocht is de huidige stand van zaken betreffende het wetenschappelijk bewijs over:

1. de validatie van een echografische synovitis ten opzichte van klinische artritis
2. associatie tussen echografische synovitis met de klinische diagnose RA (op het zelfde moment in de tijd)
3. de voorspellende waarde van een echografische synovitis bij patiënten met een klinisch artritis verdacht voor RA

#### *1. Samenvatting literatuur echografische synovitis ten opzichte van klinische artritis*

Er is vooralsnog geen uniforme definitie bij welke echografische bevindingen er sprake is van artritis (2). Het vaststellen van artritis met echografie berust tot nu toe op semi-kwantitatieve gradering van synoviale zwelling (grayscale, GSUS), al dan niet gecombineerd met de

aanwezigheid van verhoogde doorbloeding, vastgesteld met de aanwezigheid van power Doppler signaal ( PDUS) (3, 4). Verschillende vergelijkende studies bij reeds gediagnostiseerde bestaande RA patiënten waarin lichamelijk onderzoek wordt vergeleken met echografische bevindingen tonen dat bij echografie meer gewrichten ontstoken zijn dan dat gevoeld wordt bij lichamelijk onderzoek, terwijl enkele kleinere studies het tegenovergestelde laten zien(2-8). De variabiliteit in deze uitkomsten kan worden verklaard door heterogene studie populaties, de afwezigheid van een uniforme definitie van artritis in deze studies, het feit dat echografisch onderzoek sterk operator afhankelijk is en het feit dat kleine aantallen patiënten onderzocht zijn. Voorts is de specificiteit van echo en de prevalentie van echografische bevindingen bij mensen zonder klachten niet bekend. Concluderend bieden de studies onvoldoende duidelijkheid over de waarde van echografie ten opzichte van klinische artritis.

## *2. Samenvatting van de literatuur van de associatie tussen echografische synovitis en de klinische diagnose RA (gesteld volgens de ACR criteria (1987 en 2010) op hetzelfde moment in de tijd*

Er zijn aanwijzingen dat de diagnose RA vaker gesteld kan worden als er ook middels echografie ontstekingen aangetoond zijn. Een schematisch overzicht van de resultaten van cross-sectionele studies vindt u in tabel 1. In deze studies werd een relatief klein aantal patiënten bestudeerd. De meeste studies bij patiënten met vroege artritis toonden dat echografie de zekerheid van de diagnose RA liet toenemen (11, 12) of gelijk bleef (13). Slechts in een klein percentage van de patiënten werd de klinische diagnose weerlegd (8). Geen van de onderstaande studies voldeed aan de eisen omschreven voor het A2 niveau omdat geen opeenvolgende patiënten gebruikt waren, er geen referentietest aanwezig was of omdat geen power doppler gebruikt werd. Het gebruik van power doppler werd door de richtlijncommissie essentieel geacht.

Tabel 1: Cross-sectionele studies: vergelijking van de waarde van echografie in patiënten die zich presenteren met klinische artritis

Jaar	Auteur	N	Studie populatie	Uitkomst	ECHO		Locatie				Scoringsmethode	Echobevindingen
					GSU S	PDU S	MCP	Wris t	MTP	1/2 zij dig		
2004	Wakefiel	80	Vroege	Polyartritis	J	N	J	N	J	2	Aan/afwezigheid	Twee-derde van de

	d (8)		oligoartritis (<12 maanden) SJC≤5	>5							synovitis	patiënten heeft subklinische synovitis, en één-derde reclassificeert naar polyartritis
2009	Agrawal (11)	72	Muskuloskeletale klachten (artralgie of artritis)	Diagnose stellen/verifiëren	J	J	J	J	J	2	Aan/afwezigheid effusie, synoviale hypertrofie of PD	In 33.3% (n=13) van de patiënten waarvan gedacht werd dat ze inflammatoire artritis (n=39) hadden, werd geen US inflammatie gevonden. In 65.2% werd de diagnose bevestigd door echo en in 11.1% werd de diagnose gewijzigd door echo.
2014	Rezaei (12)	103	Inflammatoire artritis	RA (ACR 1987/2010)	J	J	J	J	J	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	Diagnostische zekerheid voor de diagnose RA ging omhoog van pre-test 31% naar post-test 61% na toevoeging van echo-onderzoek.
2013	Tamas (13)	100	SJC ≥1 in MCP of MTP, klachtenduur <12 maanden	RA (ACR 2010)	J	J	J	J	J	2	Aan/afwezigheid synoviale hypertrofie/PD signaal	45% voldeed klinisch aan de ACR 2010 criteria. 77% van de patiënten met ≥1 gewricht met US synovitis voldeed aan de ACR 2010 criteria. NB: ook al behandelende RA patiënten waren geïnccludeerd

N = nee; J = ja; NB = niet bekend

### 3. Samenvatting van de literatuur van de voorspellende waarde van een echografische synovitis bij patiënten met een klinisch artritis verdacht voor RA

Prospectieve onderzoeken kunnen de toegevoegde waarde onderzoeken van ontstekingen welke worden geconstateerd met behulp van echografie in de afwezigheid van RA op baseline. Tot juli 2015 zijn er 3 onderzoeken gepubliceerd die de voorspellende waarde van echografie inventariseerden in patiënten met artritis (Tabel 2). Een tweetal studies toonde dat een echografische synovitis op baseline voorspellend was voor het ontwikkelen van een



classificerende diagnose RA (17, 18). Eén studie geeft een verband aan maar zegt niets over de voorspellende waarde(19). In een van deze studies was bij 11% (n=17) van de patiënten de echografie vals-positief bij baseline.(18).

Tabel 2: Prospectieve studies naar de waarde van echografie in patiënten die zich presenteren met klinische artritis

Jaar	Auteur	N	Studie populatie	Uitkomst	ECHO		Locatie				Scoringmethode	Echobeindingen
					GSUS	PDUS	MCP	Wrist	MT	1/2 sided		
2009	Ozgul (19)	51	Inflammatoire artritis (all) Geen inclusie periode beschreven Niet bekend of het opeenvolgende patiënten zijn	RA (ACR 1987)	J	N	J	J	J	2	Aan/afwezigheid effusie, synoviale hypertrofie (symmetrisch en polyarticulair)	33 patiënten voldeden na 2 jaar aan de ACR 1987 criteria. Gemiddelde overeenkomst werd gevonden tussen echo en kliniek ( $\kappa = 0.609$ ; $p < 0.05$ )
2010	Salaffi (18)	149	Ungedifferentieerde artritis <16 weken Geen inclusie periode beschreven Niet bekend of het opeenvolgende patiënten zijn	RA (ACR 2010) - 1 jaar follow-up	J	J	J	J	N	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	Als in >3 gewrichten een positief PDUS signaal wordt gedetecteerd verhoogt dit de kans op progressie tot RA van 17% (pre-test) naar 41% (post-test)
2011	Filer (17)	58	Synovitis of $\geq 1$ MCP/MTP, klachtenduur <3 maanden Geen inclusie periode beschreven Niet bekend of het opeenvolgende patiënten zijn	RA (ACR 1987/2010) – 18 maanden follow-up	J	J	J	J	J	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	PD $\geq 10$ gewrichten heeft sens = 79% en spec = 93% voor het voorspellen van RA (PPV = 92%; NPV = 82%).

N = nee; J = ja; grijs gearceerd = 1987 criteria

### Interpretatie van de gepubliceerde studies

Kanttekeningen bij deze studies, waarop deze richtlijn is gebaseerd, zijn dat het heterogene populaties zijn met relatief kleine aantallen patiënten, patiënten geselecteerd waren voor deze studie (daardoor probleem met generaliseerbaarheid), er verschillende definities van echografische synovitis gebruikt werden, er niet altijd power doppler gebruikt werd en dat als referentie wisselend de 1987 of 2010 criteria gebruikt werden. Vanwege deze heterogeniteit van de gepubliceerde studies is er geen krachtig wetenschappelijk bewijs voor echografie als

bijdragend diagnosticum voor RA. Daarnaast zijn uitkomsten operator afhankelijk gebleken (6, 7).

In de ‘EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis’(5) staat dat ten tijde van diagnostische onzekerheid echografisch onderzoek zinvol is om de diagnostische zekerheid te vergroten en dat ontsteking gezien op een echografie dan wel MRI van patiënten met een ongedifferentieerde artritis gebruikt kan worden om progressie naar RA te voorspellen. Voor deze aanbevelingen was in de EULAR taskforce niveau 3 bewijs. In deze EULAR aanbeveling werd geen onderscheid gemaakt tussen het gebruik van MRI en echo voor deze doelen. Het aantal studies over echografie die bestudeerd zijn als basis voor deze NVR richtlijn is groter dan het aantal studies over echografie die gebruikt waren voor de EULAR richtlijn. Er zijn enkele onderzoeken van niveau B en op basis daarvan is de bewijskracht die deze taskforce hanteert niveau 2 (matig). Echter gezien de matige overtuigingskracht van de aanwezige data is onze commissie tot een minder positieve formulering van de conclusie en aanbeveling gekomen dan de formulering die in de EULAR richtlijn voor imaging staat opgenomen.

**Conclusie:** De aanwezigheid van inflammatie (power doppler signaal in meerdere gewrichten) vastgesteld met echografie in patiënten die zich met een klinische artritis presenteren was in twee studies geassocieerd met een grotere kans op een latere diagnose RA. De absolute risico's waren verschillend in deze studies.

**Bewijskracht:** matig (niveau 2)

**Aanbeveling:** Er is onvoldoende bewijs om echografie routinematig uit te voeren in de diagnostiek van RA.

**In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

*Cross-sectionele studies met echo*

Er zijn geen studies naar de waarde van echografie in een groep patiënten die op basis van het klinisch beeld volgens de reumatologische expertise verdacht waren om later RA te ontwikkelen. Wel is er een beperkt aantal studies over patiënten zonder klinische artritis met artralgie of musculoskeletale klachten. Hierin werd in een laag percentage patiënten de diagnose RA alsnog gesteld door bij echo aanwezige artritis mee te wegen. (9, 10).(Tabel 3)

### *Prospectieve studies met echo*

In drie studies van anti-cyclic citrullinated peptide (aCCP)-positieve artralgie patiënten (zonder klinisch gezwollen gewrichten) was een positief PDUS signaal geassocieerd met het ontwikkelen van RA (Tabel 4) ( 14, 15, 16). In deze studies waren artralgie patiënten geselecteerd op bepaalde kenmerken (16) of betrof het patiënten met aspecifieke musculoskeletale klachten uit de eerste lijn (gerecruteerd werden patiënten met gewrichtsklachten die de huisarts normaliter niet naar de tweede lijn verwijst).(15)

Tabel 3: Cross-sectionele studies: diagnostische waarde van echografie

Jaar	Auteur	N	Studie populatie	Uitkomst	ECHO		Locatie				Scoringsmethode	Echobevindingen
					GSU S	PDU S	MCP	Pols	MTP	1/2 zij dig		
2009	Matsos(20)	62	Nog geen diagnose inflammatoire artritis, onder behandeling voor een bekende diagnose, historie van artritis met teruggekomen klachten	RA	J	NB	J	NB	J	N B	Semi kwantitatief	Diagnostische zekerheid voor de diagnose RA ging omhoog van pre-test 42% naar post-test 52.3% na toevoeging van echo-onderzoek, maar dit was niet significant.
2009	Agrawal(11)	72	Musculoskeletale klachten (artralgie of artritis)	Diagnose stellen/verifiëren	J	J	J	J	J	2	Aan/afwezigheid effusie, synoviale hypertrofie of PD	In 33.3% (n=13) van de patiënten waarvan gedacht werd dat ze inflammatoire artritis (n=39) hadden, werd geen US inflammatie gevonden. In 65.2% werd de diagnose bevestigd door echo en in 11.1% werd de diagnose gewijzigd door echo.

2013	Nakagomi(9)	10 9	Musculoskeletale klachten ≤3 jaar	RA (ACR 2010)	J	J	J	J	J	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	17 (15.6%) patiënten voldeden aan de ACR 2010 criteria na echo (GS≥1). 7 (6%) patiënten voldeden na echo juist niet meer aan de ACR 2010 criteria. (sens = 82.5%; spec = 75.4%)
2015	Minowa(10)	12 2	Vinger of polsklachten, zonder definitieve diagnose en onbehandeld	RA (ACR 2010)	J	J	J	J	N	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	Factoren die significant differentiëren tussen RA en non-RA in multi-variate analyse waren GS3 (OR 3.64 P=0.04) en PD1, met name in seronegatieve RA (OR 20 P=0.0044) in een gewricht .

N = nee; J = ja; NB = niet bekend; grijs gearceerd = uitkomstis 1987 criteria

Tabel 4: Prospectieve studies: voorspellende waarde van echografie

Jaar	Auteur	N	Studie populatie	Uitkomst	ECHO						Locatie	Scoringsmethode	Echobevindingen
					GSUS	PDU S	MCP	Pols	MTP	1/2 sided			
2010	Van de Stadt(14)	19 2	Seropositieve artralgie, geen artritis Periode 2004-2008 Niet opeenvolgende patiënten	RA (ACR 1987)	J	J	J	J	J	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	Echo is geassocieerd met ontwikkeling van artritis. 33 patiënten werden gediagnostiseerd met RA, hiervan hadden 19 (60%) echo synovitis (positief PD signaal) met een odds ratio van 5.50 (95% CI 2.57, 11.9).	
2010	Freeston(16)	49	Inflammatoire artralgie (OS>1 uur , <3mnd symptomen) ACPA pos en negatieve patiënten	RA (no criteria specified) 1 jaar f-up	J	J	J	J	N	2	Semikwantitatief GSUS 0-3; PDUS 0-3	Echo geassocieerd met ontwikkeling van artritis (23/49 ontwikkelde RA) GS≥1 sens = 92.1% en spec = 18.2%. PD≥1 sens = 71.1% en spec = 81.8%.	
2015	Rakieh(15)	10 0	aspecifieke musculoskeletale klachten met positieve	RA (ACR 2010) –	J	J	J	J	N	2	Aan/afwezigheid PDUS	33 patiënten had PD, hiervan ontwikkelden 22 patiënten RA	

			ACCP Patiënten afkomstig uit de eerste lijn	1 jaar follow-up								(67%). Van de PD negatieve patiënten ontwikkelde 28 patiënten IA (42%). Sens = 44%; spec = 76% van PD voor het ontwikkelen van RA binnen een jaar
--	--	--	---	---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

**Conclusie:** Weinig studies bestudeerden de waarde van echografie in opeenvolgende patiënten met artralgie die klinisch verdacht waren om RA te ontwikkelen. De aanwezige studies vonden een associatie tussen echografie en met name een positief power doppler signaal en de latere ontwikkeling van RA.

**Bewijskracht:** niveau 2 (matig)

**Aanbeveling:** Er is momenteel onvoldoende bewijs om echografie aan te raden bij patiënten met artralgie met een klinische verdenking op RA.

### Referenties

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
2. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA, Force OUT. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol* 2011;38:2055-62.
3. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, Gerards AH, De Jager MH, Basoski NM, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis--a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R4.
4. Millot F, Clavel G, Etchepare F, Gandjbakhch F, Grados F, Saraux A, et al. Musculoskeletal ultrasonography in healthy subjects and ultrasound criteria for early arthritis (the ESPOIR cohort). *J Rheumatol* 2011;38:613-20.
5. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:804-14.

6. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:955-62.
7. Rowbotham EL, Grainger AJ. Rheumatoid arthritis: ultrasound versus MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:541-6.
8. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
9. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2013;65:890-8.
10. Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, Gorai M, Yamada Y, Nemoto T, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity. *Mod Rheumatol* 2015:1-6.
11. Agrawal S, Bhagat SS, Dasgupta B. Improvement in diagnosis and management of musculoskeletal conditions with one-stop clinic-based ultrasonography. *Mod Rheumatol* 2009;19:53-6.
12. Rezaei H, Torp-Pedersen S, af Klint E, Backheden M, Kisten Y, Gyori N, et al. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis--a probabilistic approach. *Arthritis Res Ther* 2014;16:448.
13. Tamas MM, Rednic N, Felea I, Rednic S. Ultrasound assessment for the rapid classification of early arthritis patients. *J Investig Med* 2013;61:1184-91.
14. van de Stadt LA, Bos WH, Meursing Reynders M, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ, et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R98.
15. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1659-66.
16. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis* 2010;69:417-9.
17. Filer A, de Pablo P, Allen G, Nightingale P, Jordan A, Jobanputra P, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:500-7.
18. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:686-94.
19. Ozgul A, Yasar E, Arslan N, Balaban B, Taskaynatan MA, Tezel K, et al. The comparison of ultrasonographic and scintigraphic findings of early arthritis in revealing rheumatoid arthritis according to criteria of American College of Rheumatology. *Rheumatol Int* 2009;29:765-8.
20. Matsos M, Harish S, Zia P, Ho Y, Chow A, Ioannidis G, et al. Ultrasound of the hands and feet for rheumatological disorders: influence on clinical diagnostic confidence and patient management. *Skeletal Radiol* 2009;38:1049-54.

21. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, et al. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013;23:36-43

## **7. Wat is de waarde van MRI voor het stellen van de diagnose RA**

### **In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis**

#### *Samenvatting van de literatuur*

De mogelijke waarde van MRI is met name gelegen in het sensitiever detecteren van inflammatie in en rondom het gewricht. Er zijn aanwijzingen dat op MRI meer gewrichten ontstoken zijn dan dat er artritis gevoeld wordt bij lichamelijk onderzoek.(1,2) MRI is de enige modaliteit die beenmergoedeem kan afbeelden. Studies hebben laten zien dat beenmergoedeem bij RA patiënten geassocieerd is met het ontwikkelen van erosies.(3) Onderwerp van deze richtlijn is de vraag wat de waarde is van MRI om de diagnose RA te stellen. De predictieve waarde voor radiologische progressie werd buiten beschouwing gelaten. De onderzoeken die gedaan zijn naar de diagnostische waarde van MRI van MCP, PIP, pols en MTP gewrichten zijn samengevat in Tabel 1 en 2. In Tabel 1 staan de studies waarin cross-sectionele vergelijkingen zijn gemaakt, hierbij zijn patiënten met RA vergeleken met vroege artritis patiënten die andere diagnoses hadden. In Tabel 2 staan studies samengevat die bij patiënten met ongedifferentieerde artritis een MRI gemaakt hebben en patiënten gevolgd hebben op het krijgen van RA (volgens de 1987 criteria).

De gevonden studies zijn heterogeen in een aantal aspecten wat betreft de MRI; er is heterogeniteit in de veldsterkte van de MRI die gebruikt is, in de gewrichten die gescand zijn en in de methode die gebruikt is om de MRIs te lezen. Sommige studies gebruikten de door OMERACT ontwikkelde RA MRI Score (RAMRIS) voor het evalueren van synovitis, beenmergoedeem en erosies (4); andere studies evalueerden de MRIs zonder gevalideerde methode. Tenosynovitis maakt geen onderdeel uit van de RAMRIS methode, echter nadat RAMRIS ontwikkeld was, is een additionele tenosynovitis score methode ontwikkeld (5); deze wordt in deze richtlijn is ook beschouwd als een gevalideerde meetmethode.

Het geven van iv contrast is nodig om synovitis betrouwbaar te kunnen meten (6); dit contrast is gebruikt in vrijwel alle gevonden studies beschreven in Tabel 1 en 2. Het gebruik van gadolinium contrast word afgeraden in patienten met een verminderde klaring (GFR <30 ml/min) ivm een verhoogde kans op nefrogene sclerose.



De aanbevelingen in deze richtlijn zijn gebaseerd op de studies die een veldsterkte hoger dan 1Tesla hadden en de (semi-kwantitatieve) RAMRIS methode gebruikt hebben voor het lezen van de MRI. Deze studies zijn in de tabellen aangegeven in lichtblauw.

### *Cross-sectionele vergelijking*

Van de cross-sectionele studies waarin een vergelijking is gemaakt tussen patiënten met RA en early arthritis patiënten met andere diagnoses (7-10) was er 1 studie die aan de hierboven genoemde voorwaarden voldeed.(10) Dit betrof een studie onder 179 early arthritis patiënten, 43 patiënten hadden de diagnose RA en de overige 135 patiënten hadden andere diagnoses. De MRI werd gemaakt van MCP, pols en MTP gewrichten vlak na de eerste presentatie op de polikliniek. Vergeleken werd de totale RAMRIS-scores en de scores van beenmergoedeem, synovitis, tenosynovitis en erosies apart. De mediane scores van de RA patiënten waren significant hoger dan van de andere arthritis patiënten. Vervolgens zijn de optimale waarden uit de ROC gebruikt om een afkapwaarde te kiezen voor een positieve MRI, waarna test karakteristieken zijn berekend. Deze waren matig en de AUC was 0.61-0.63, wat verklaard werd door het feit dat hoge RAMRIS-scores niet alleen in patiënten met RA voorkwamen maar ook regelmatig werden gezien in patiënten met arthritis op basis van andere diagnoses.(10)

### *Predictieve studies*

Van de 12 longitudinale studies (9, 11-21), zijn er zes studies die aan de genoemde MRI-technische voorwaarden voldeden. Twee studies vonden geen significante verschillen voor de bestudeerde MRI kenmerken tussen patiënten die wel of geen RA ontwikkelden.(12,13) Sommige studies gebruikten continue RAMRIS waarden voor de verschillende MRI-inflammatie kenmerken en vonden dat of symmetrische synovitis of hogere tenosynovitis scores geassocieerd waren met het ontwikkelen van RA.(18,20,21) Deze associatie was in een studie onafhankelijk van ACPA.(18) Een aantal studies hebben de RAMRIS scores gedichotomiseerd, daarbij werden verschillende definities gebruikt om een MRI als positief te beschouwen; meest frequent werd een score >0 als positief beschouwd. Bij geen van de studies was bij het bepalen van de definitie van een positieve MRI rekening gehouden met de afwijkingen die op MRIs van mensen zonder klachten te zien zijn. Bij mensen zonder gewrichtsklachten zijn, mn op oudere leeftijd, ook tekenen lijkend op ontsteking op de MRI te zien (22). Ook werd er niet bestudeerd van welke gewrichten het scannen de hoogste diagnostische accuratesse had. Tevens hebben de hier genoemde artikelen nauwelijks

bestudeerd wat de meerwaarde van MRI gedetecteerde inflammatie is boven dat van reguliere inflammatie maten (lichamelijk onderzoek, serologisch) in het voorspellen van wie RA krijgt.

#### *Weging van de gegevens*

Kortom op basis van deze studies lijkt het dat hogere waarden van synovitis of tenosynovitis op de MRI geassocieerd zijn met een hogere kans op het ontwikkelen van RA. Echter, er is geen uniforme definitie wat een afwijkende MRI is. Er is geen overtuigend bewijs dat MRI-gedetecteerde inflammatie diagnostisch van toegevoegde waarde is boven regulier gebruikte maten van inflammatie (zoals de swollen joint count of de acute fase respons). Meer onderzoek naar de diagnostische waarde van MRI, in grotere aantallen patiënten, is nodig om deze vragen te beantwoorden.

Opgemerkt wordt dat deze conclusie in toonzetting anders is dan de aanbevelingen die opgenomen zijn in de 'EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis'.<sup>(23)</sup> Hierin staat dat ten tijde van diagnostische onzekerheid een MRI zinvol is om de diagnostische zekerheid te vergroten en dat ontsteking gezien op een MRI van patiënten met een ongedifferentieerde artritis gebruikt kan worden om progressie naar RA te voorspellen. Voor deze beide aanbevelingen was in de EULAR taskforce niveau 3 bewijs gevonden, en in deze EULAR aanbeveling werd geen onderscheid gemaakt tussen het gebruik van MRI en echo. Het aantal studies over MRI die bestudeerd zijn als basis voor deze NVR richtlijn is aanzienlijk groter dan het aantal studies over MRI die gebruikt waren voor de EULAR richtlijn. Op basis hiervan wordt nog steeds een niveau 3 bewijs verkregen. Gezien de matige overtuigingskracht van de aanwezige data is onze commissie tot een minder positief geformuleerde aanbeveling gekomen dan de aanbeveling die in de EULAR richtlijn voor imaging staat opgenomen.

**Conclusie:** Sommige studies vonden associaties tussen ontsteking op de MRI en RA<sub>2</sub>, maar de meerwaarde van MRI is niet duidelijk ~~is~~ bewezen.

**Bewijskracht:** Laag (niveau 3)

**Aanbeveling:** MRI heeft op dit moment geen plaats ~~in~~ bij patiënten die zich presenteren met een nieuwe artritis in de diagnostiek van RA.

Tabel 1. Studies naar de waarde van MRI in artritis patienten; cross-sectionele vergelijkingen

Year	Author	N	Study population	MRI	Contrast enhancement	Region scanned					RAMRIS scoring method used	Findings
						PIP scanned	MCP	Wrist	MTP	1/2 sided		
1996	Sugimoto et al <sup>7</sup>	27	16 1987-RA and 11 other arthritis	1.5T	Y	y	y	y	n	2	n	Synovitis sens 80%, Spec not reported
1996	Tonolli-Serabian et al <sup>8</sup>	32	15 patients with 1987 RA versus 7 with other rheumatologic diseases	1T	Y	n	n	y	n	2	n	Synovitis present in 53% of RA patients and 86% in patient with other diseases
2000	Klarlund et al <sup>9</sup>	55	Symmetric arthritis 2 <sup>nd</sup> , 3 <sup>rd</sup> MCP or PIP, < 2 years of whom 21 with RA and 8 with other diagnoses	1T	Y	y	n	n	n	1	n	Tenosynovitis present in 81% of RA patients Other MRI features not clearly reported
2014	Stomp et al <sup>10</sup>	179	Early arthritis with symptoms < 2 years, 43 RA vs 135 other diagnoses	1.5T	Y	n	n	y	y	1	y	RA patients had significantly higher BME scores, synovitis scores, tenosynovitis scores and tenosynovitis scores than other patients Dichotomisation based on optimum ROC Synovitis: sens 93%, spec 27% Tenosynovitis: sens 65%, spec 63% BME: sens 37%, spec 84% Erosions: sens 40%, spec 78%

N=no, Y=yes

Highlighted in blue are the studies using ≥1.5T MRI and RAMRIS for evaluation of scans

Tabel 2. Studies naar de waarde van MRI in artritis patienten; longitudinale vergelijkingen

Year	Author	N	Study population	Outcome	MRI	Contrast	Region scanned					RAMRIS scoring method used	MRI finding
							PIP scanned	MCP	Wrist	MTP	1/2 sided		
2000	Klarlund <sup>9</sup>	34	Symmetric synovitis of 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> MCP/PIP, sympt duration <2 years	RA 1987	1T	Y	Y	Y	N	N	1	N	Tenosynoviits present in 60% of patients that developed RA and in 38% of patients that did not develop RA.
2000	Sugimoto <sup>11</sup>	48	suspected RA, X-ray naïve, >3 joints athralgia, no other rheumatic diagnoses.	RA 1987	1.5T	Y	Y	Y	Y	N	2	N	Positive MRI was defined as symmetric synovitis in wrists, MCPs or PIPs; with this definition Sens 96%, Spec 86%
2005	Boutry <sup>12</sup>	47	polyarthralgia and no erosions on x-ray	RA 1987	1.5T	Y	N	Y	Y	N	2	Y	No significant difference between patients that did or did not develop RA for total synovitis scores, tenosynovitis scores, bme scores or erosions scores.
2006	Solau-Gervais <sup>13</sup>	30	poly athralgia/synovitis, morning stiffness ≥45min, symp dur ≤2 years	RA 1987	1.5T	Y	N	Y	Y	N	2	Y	No statistical significance between patients that developed RA or not for synovitis and tenosynovitis scores, Higher erosions scores in MCPs in patients that progressed to RA.
2006	Tamai <sup>14</sup>	113	Early arthritis patients	RA 1987	1.5T	?	Y	Y	Y	N	2	N	Symmetric synovitis and bone marrow edema or erosion both independently associated with RA, also independent of ACPA
2008	Narvaez <sup>15</sup>	40	UA	RA 1987	1.5T	Y	Y	Y	Y	N	1	Y	Positive MRI was defined as presence of any synovitis or any BME Sens 100% Spec 78%
2008	Mori <sup>16</sup>	17	UA	RA 1987	1.5T	Y	Y	Y	Y	N	2	N	Symmetric synovitis Sens 45%, spec 100%
2009	Eshed <sup>17</sup>	99	UA, symp duration ≤24 months	Rheumatologists diagnosis	0.2T	Y	Y	Y	Y	N	1	Y	Flexor tenosynovitis associated with RA development, also independent of ACPA Sens 60%, spec 73%
2009	Tamai <sup>18</sup>	129	UA	RA 1987	1.5T	Y	N	Y	Y	N	2	Y	Presence of synovitis, symmetric synovitis and bone marrow edema associated with RA development. The association of symmetric synovitis is independent of other predictor such as ACPA, RF, CRP. Symmetric synovitis has a sens of 75% and spec of 59%
2011	Duer-Jensen <sup>19</sup>	116	UA	RA 1987	1T + 0.6T	Y	Y	Y	Y	Y	1	Y	Total BME scores and tenosynovitis scores in the hand were higher in the RA than non-RA group. The association of the total BME score with RA was independent of morning stiffness and RF
2012	Navalho <sup>20</sup>	31	Inflammatory Arthritis (68SJC ≥ 4), symp duration <12months,	RA 1987	3T	Y	Y	Y	Y	N	2	Y	Radiocarpal, radioulnar synovitis and flexor tenosynovitis dig. 2 and extensor carpi ulnaris tenosynovitis were associated with RA development
2014	Ji <sup>21</sup>	31	UA	RA 1987	3T	Y	N	Y	Y	N	2	Y	Synovitis, BME and tenosynovitis present in all patients. BME scores higher in patients that developed RA and symmetric synovitis of wrists more often present in patients that progressed to RA.

N=no, Y=yes

Highlighted in blue are the studies using ≥1.5T MRI and RAMRIS for evaluation of scans

## Referenties

1. Krabben A, Stomp W, Huizinga TWJ, Heijde D van der, Bloem JL, Reijniere M, et al. Concordance between inflammation at physical examination and on MRI in patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;74:506–512.
2. Krabben A, Stomp W, Nies JAB van, Huizinga TWJ, Heijde D van der, Bloem JL, et al. MRI-detected subclinical joint inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2034–2037.
3. McQueen FM. Bone marrow edema and osteitis in rheumatoid arthritis: the imaging perspective. *Arthritis Res Ther.* 2012 Sep 28;14(5):224
4. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385–1386.
5. Haavardsholm EA, Østergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Kvien TK. Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1216–1220.
6. Stomp W, Krabben A, Heijde D van der, Huizinga TWJ, Bloem JL, Mil AHM van der H, et al. Aiming for a shorter rheumatoid arthritis MRI protocol: can contrast-enhanced MRI replace T2 for the detection of bone marrow oedema? *Eur Radiol* 2014;24:2614–2622.
7. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996;198:185–192.
8. Tonolli-Serabian I, Poet JL, Dufour M, Carasset S, Mattei JP, Roux H. Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory joint diseases and control subjects. *Clin Rheumatol* 1996;15:137–142.
9. Klarlund M, Østergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521–528.
10. Stomp W, Krabben A, Heijde D van der, Huizinga TWJ, Bloem JL, Mil AHM van der H, et al. Are Rheumatoid Arthritis Patients Discernible from Other Early Arthritis Patients Using 1.5T Extremity Magnetic Resonance Imaging? A Large Cross-sectional Study. *J Rheumatol* 2014;41:1630–1637.
11. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-Stage Rheumatoid Arthritis: Prospective Study of the Effectiveness of MR Imaging for Diagnosis. *Radiology* 2000;216:569–575.
12. Boutry N, Flipo R-M, Cotten A. MR Imaging Appearance of Rheumatoid Arthritis in the Foot. *Semin Musculoskelet Radiol* 2005;09:199–209.
13. Solau-Gervais E, Legrand J-L, Cortet B, Duquesnoy B, Flipo R-M. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006;33:1760–1765.
14. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Nakamura H, et al. The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:133–134.
15. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA, Bas J, Gómez-Vaquero C, Reina D, et al. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Hand versus Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody Testing to Confirm the Diagnosis of Clinically Suspected Early Rheumatoid Arthritis in the Absence of Rheumatoid Factor and Radiographic Erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:101–109.
16. Mori G, Tokunaga D, Takahashi KA, Hojo T, Fujiwara H, Arai Y, et al. Maximum intensity projection as a tool to diagnose early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008;18:247–251.

17. Eshed I, Feist E, Althoff CE, Hamm B, Konen E, Burmester G-R, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:887–891.
18. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Care Res* 2009;61:772–778.
19. Duer-Jensen A, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Bak L, Ejbjerg BJ, Hansen MS, et al. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2192–2202.
20. Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, Ramos F, Gaspar A, Silva JAP da, et al. Bilateral MR Imaging of the Hand and Wrist in Early and Very Early Inflammatory Arthritis: Tenosynovitis Is Associated with Progression to Rheumatoid Arthritis. *Radiology* 2012;264:823–833.
21. Ji L, Li G, Xu Y, Zhou W, Zhang Z. Early prediction of rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and radiographic erosions in undifferentiated inflammatory arthritis patients: a prospective study. *Int J Rheum Dis* 2014. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12420/abstract>. Accessed January 5, 2015.
22. Mangnus L, Schoones JW, Mil AHM van der H. What is the prevalence of MRI-detected inflammation and erosions in small joints in the general population? A collation and analysis of published data. *RMD Open* 2015;1:e000005.
23. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Heijde D van der, Balint PV, D’Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013.

## **In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

Twee, relatief kleine, onderzoeken in ACPA-positieve artralgie patiënten hebben laten zien dat in deze patiënten subklinische inflammatie aanwezig is.(1,2) Ook werd duidelijk dat de MRI zo sensitief was, dat ook in gezonde controles vaak ontsteking te zien was.(2)

Een recente longitudinale studie in 150 artralgie patiënten waar de reumatoloog op basis van de klinische presentatie aan een vroeg stadium van RA dacht (CSA) is een afwijkende MRI gedefinieerd aan de hand van MRI bevindingen verkregen van leeftijd gecontroleerde gezonde controles.(3) Van de CSA patiënten met een positieve MRI kreeg 32% binnen 1 jaar klinische artritis; het merendeel daarvan voldeed aan de 2010 criteria voor RA.(3) De voorspellende waarde van de MRI was onafhankelijk van andere voorspellers, nl CRP en ACPA, en de hazard ratio van ACPA en afwijkende MRI waren bijna even groot (resp 6.4 en 5.1).(3) Dit betrof 1 studie van A2 kwaliteit.

**Conclusie:** Er is 1 studie in opeenvolgende CSA patiënten waar een afwijkende MRI van een hand of voet geassocieerd is met progressie naar RA.

**Bewijskracht:** Matig (niveau 2)

**Aanbeveling:** Er is momenteel onvoldoende bewijs om een hand en voet MRI aan te raden bij patiënten met artralgie met een klinische verdenking op RA.

### *Referenties*

1. Krabben A, Stomp W, van der Heijde DM, van Nies JA, Bloem JL, Huizinga TW, Reijnders M, van der Helm-van Mil AH. MRI of hand and foot joints of patients with anticitrullinated peptide antibody positive arthralgia without clinical arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 1;72(9):1540-4.
2. Gent YY, Ter Wee MM, Ahmadi N, van Kuijk C, Voskuyl AE, van der Laken CJ, Dowling C, van de Stadt LA, van Schaardenburg D. Three-year clinical outcome following baseline magnetic resonance imaging in anti-citrullinated protein antibody-

positive arthralgia patients: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Oct;66(10):2909-10. doi: 10.1002/art.38757.

3. Van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnierse M, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov 27.



## 8. Wat is de waarde van nucleaire beeldvorming in de diagnostiek van RA

### In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis

#### *Skeletscintigrafie*

De oudste techniek voor nucleaire beeldvorming is de  $^{99m}\text{Tc}$  immunoglobuline G scintigrafie. Validatie van deze techniek voor de detectie van artritis is aangetoond (4, 3), echter deze bevindingen zijn niet specifiek voor gewrichtsontsteking maar worden ook gezien bij degeneratieve veranderingen (1, 12). Scintigrafie met  $^{99m}\text{Tc}$ -anti-humaan TNF- $\alpha$  is sensitiever voor de detectie van artritis ten opzichte van lichamelijk onderzoek in RA (N=8, mediane ziekteduur 8 jaar) (11, 9), waarbij de sensitiviteit en specificiteit verschillen per radiofarmacon (7). Er is één longitudinale studie waarin de voorspellende waarde van scintigrafie in 55 patiënten met UA/RA (ziekteduur < 2 jaar) werd onderzocht. Vanwege het kleine aantal patiënten dat RA ontwikkelde (N=3) kon er geen verdere statistische analyse worden gedaan naar de voorspellende waarde van scintigrafie voor de ontwikkeling van RA. (8)

#### *Single Positron Emission Computed Tomography (SPECT)*

Er zijn geen cross-sectionele of longitudinale studies in vroege artritis patiënten waarin de waarde van SPECT voor het stellen van de diagnose RA werd vergeleken met de klinische diagnose RA.

#### *Positron Emission Tomography (PET)*

Het meest gebruikte radiofarmacon voor de detectie van artritis met PET, is  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose (FDG). Verhoogde opname van  $^{18}\text{F}$  FDG is echter niet specifiek voor RA en wordt ook gezien bij andere vormen van artritis en osteoartritis (5, 13). Er zijn geen longitudinale studies waarin de waarde van PET voor het stellen van de diagnose RA is onderzocht in patiënten met vroege artritis.

## **In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA**

In een longitudinale studie bij 47 patiënten met artralgie, waarvan er 8 RA ontwikkelden tijdens de follow up van 1 jaar werd een specificiteit 97%, een sensitiviteit van 88% en een positief voorspellende waarde 88% en een negatief voorspellende waarde gevonden 97% voor <sup>99m</sup>Tc-IgG scintigrafie.(3) Verder is er een longitudinale studie gepubliceerd waarin de waarde van [<sup>11</sup>C] PK11195 PET werd onderzocht in 29 patiënten met ACPA-positieve artralgie. Patiënten werden 2 jaar lang vervolgd op de ontwikkeling van RA. Van de 9 patiënten die RA ontwikkelden werd bij 4 patiënten subklinische artritis vastgesteld met [<sup>11</sup>C] PK11195 PET, bij 5 patiënten was er geen activiteit bij nucleaire beeldvorming of ontstond de artritis in gewrichten die niet werden afgebeeld (6).

### *Interpretatie van de gepubliceerde studies in klinische artritis en CSA*

Samengevat zijn er weinig cross-sectionele of longitudinale validatie studies met uniforme en vergelijkbare uitkomstmaten waarin de sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde van nucleaire beeldvorming is onderzocht voor het stellen van de diagnose vroege artritis of artralgie patiënten.

Daarnaast zijn er praktische bezwaren ten aanzien van klinische toepasbaarheid van nucleaire beeldvorming zoals kosten en stralingsbelasting. Ter vergelijking, de stralingsbelasting voor een conventionele röntgenfoto (X thorax) is 0.01-0.04mSv, voor CT is dit minimaal 1.5mSv, voor skeletscintigrafie 6.0mSv en voor PET-CT is dit 10mSv. De apparatuur is beperkt beschikbaar in Nederland.

**Conclusie:** Er bestaat weinig wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van nucleaire beeldvorming voor het stellen van de diagnose RA in patiënten met nieuwe artritis of artralgie met een klinische verdenking op RA.

**Bewijskracht:** Laag (niveau 3)

**Aanbeveling:** Nucleaire beeldvorming verdient geen plaats als diagnosticum voor het stellen van de diagnose RA

*Referenties:*

1. Backhaus, M., T. Kamradt, et al. (1999). "Arthritis of the finger joints - A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging." *Arthritis and Rheumatism* 42(6): 1232-1245.
2. Buchbender, C., B. Ostendorf, et al. (2013). "Synovitis and bone inflammation in early rheumatoid arthritis: high-resolution multi-pinhole SPECT versus MRI." *Diagnostic and Interventional Radiology* 19(1): 20-24.
3. deBois, M. H. W., J. W. Arndt, et al. (1996). "Technetium-99m labelled human immunoglobulin scintigraphy predicts rheumatoid arthritis in patients with arthralgia." *Scandinavian Journal of Rheumatology* 25(3): 155-158.
4. Debois, M. H. W., E. K. J. Pauwels, et al. (1995). "New Agents for Scintigraphy in Rheumatoid-Arthritis." *European Journal of Nuclear Medicine* 22(11): 1339-1346.
5. Elzinga, E. H., C. J. van der Laken, et al. (2007). "2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose joint uptake on positron emission tomography images: Rheumatoid arthritis versus osteoarthritis." *Molecular Imaging and Biology* 9(6): 357-360.
6. Gent, Y. Y. J., A. E. Voskuyl, et al. (2012). "Macrophage positron emission tomography imaging as a biomarker for preclinical rheumatoid arthritis: Findings of a prospective pilot study." *Arthritis and Rheumatism* 64(1): 62-66.
7. Jamar, F., F. A. Houssiau, et al. (2002). "Scintigraphy using a technetium 99m-labelled anti-E-selectin Fab fragment in rheumatoid arthritis." *Rheumatology* 41(1): 53-61.
8. Klarlund, M., M. Ostergaard, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 59(7): 521-528.
9. Matteson, E. L., V. J. Lowe, et al. (2009). "Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a novel folate targeted radiopharmaceutical Fولاتescan (TM)." *Clinical and Experimental Rheumatology* 27(2): 253-259.
10. Ostendorf, B., K. Mattes-Gyorgy, et al. (2010). "Early detection of bony alterations in rheumatoid and erosive arthritis of finger joints with high-resolution single photon emission computed tomography, and differentiation between them." *Skeletal Radiology* 39(1): 55-61.
11. Roimicher, L., F. P. P. L. Lopes, et al. (2011). "Tc-99m-anti-TNF-alpha scintigraphy in RA: a comparison pilot study with MRI and clinical examination." *Rheumatology* 50(11): 2044-2050.
12. Sahin, M., I. Bernay, et al. (1999). "Comparison of Tc-99m MDP, Tc-99m HSA and Tc-99m HIG uptake in rheumatoid arthritis and its variants." *Annals of Nuclear Medicine* 13(6): 389-395.
13. Van der Laken, C. J., E. H. Elzinga, et al. (2008). "Noninvasive Imaging of Macrophages in Rheumatoid Synovitis Using C-11-(R)-PK11195 and Positron Emission Tomography." *Arthritis and Rheumatism* 58(11): 3350-3355.

## 9. Wat is de waarde van een synovium biopsie voor het stellen van de diagnose RA

### In patiënten die zich presenteren met een klinische artritis

Een synovium biopsie is een invasief onderzoek waarbij de kwaliteit van het verkregen weefsel bepalend is voor de uitkomst. Recent onderzoek in patiënten met vroege artritis laat zien dat echografisch geleide biopsie van pols-, MCP- en PIP gewrichten, een effectieve, voor de patiënt goed verdraagbare en veilige methode is voor het verkrijgen van synoviaal weefsel van hoge kwaliteit (1). De indicatie voor het verrichten van een synovium biopsie bij het vaststellen van de oorzaak van artritis, is met name gericht op het aantonen van artritis op basis van een infectie, maligniteit of andere infiltratieve artritis. Voor deze richtlijn werd gezocht naar wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van synovium biopsie voor het aantonen van de diagnose RA.

Histopathologische en immunohistochemische veranderingen van synoviaal weefsel bij patiënten met RA zijn heterogeen en worden ook gezien bij andere oorzaken van artritis. Daarnaast is er grote variabiliteit in synoviale cel infiltraten gevonden in de verschillende fases van RA (4, 5, 2). De specificiteit, sensitiviteit en positieve voorspellende waarde van de immunohistochemische veranderingen voor het stellen van de diagnose RA in vroege artritis is niet onderzocht.

**Conclusie:** De testkarakteristieken van histopathologische en immunohistochemische veranderingen in een biopsie zijn niet bekend.

**Bewijskracht:** Zeer laag (niveau 4).

**Aanbeveling:** Een synovium biopsie voor het stellen van de diagnose RA wordt afgeraden.

**In patiënten die zich presenteren zonder klinische artritis en met artralgie met een klinische verdenking op RA.**

Hierover zijn geen data gevonden.

*Referenties:*

1. Kelly, S., F. Humby, et al. (2015). "Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients." *Annals of the Rheumatic Diseases* 74(3): 611-617.
2. Kraan, M. C., J. J. Haringman, et al. (1999). "Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis." *Rheumatology* 38(11): 1074-1080.
3. Pitzalis, C., S. Kelly, et al. (2013). "New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies." *Current Opinion in Rheumatology* 25(3): 334-344.
4. Tak, P. P., T. J. M. Smeets, et al. (1997). "Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity." *Arthritis and Rheumatism* 40(2): 217-225.
5. Townsend, M. J. (2014). "Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: Clinical correlates of synovitis." *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology* 28(4): 539-549.